

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

00061 00081 00083 00088 00089 00090 00094 00096 00262 00263 00832
01058 01123 01124 01150 01151 03624

Chemical Fragment Codes (M2):

01 C216 C316 D011 D012 D019 D021 D022 D029 D040 D049 D100 D199 D300
D399 D601 D611 D621 D622 D631 D632 D699 D700 D711 D799 E100 E111
E199 E400 E410 E470 E499 E600 E610 E699 F011 F012 F013 F014 F019
F020 F021 F029 F111 F113 F163 F199 F211 F213 F220 F299 F421 F422
F423 F431 F432 F433 F499 F511 F512 F513 F521 F522 F523 F530 F541
F542 F543 F551 F570 F599 F610 F620 F630 F653 F699 F710 F720 F730
F799 G001 G002 G003 G010 G011 G012 G013 G014 G015 G016 G017 G018
G019 G020 G021 G030 G033 G034 G035 G039 G040 G050 G051 G221 G299
G530 G543 G553 G563 G573 G599 G610 G623 G699 G740 G799 H100 H101
H102 H103 H121 H122 H123 H141 H142 H143 H181 H182 H183 H201 H202
H203 H211 H212 H213 H321 H322 H323 H341 H342 H343 H401 H402 H403
H404 H405 H421 H422 H423 H424 H441 H442 H443 H444 H481 H482 H483
H484 H521 H522 H523 H541 H542 H543 H561 H581 H582 H583 H584 H592
H594 H599 H601 H602 H603 H604 H608 H609 H621 H622 H623 H641 H642
H643 H661 H662 H663 H685 H689 H721 H722 H723 J0 J012 J013 J014 J111
J112 J113 J131 J132 J133 J171 J211 J212 J221 J231 J232 J241 J261
J271 J3 J311 J312 J321 J322 J331 J332 J341 J342 J371 J372 J373 J521
J522 J523 J581 K353 K399 K431 K432 K441 K442 K499 K742 K752 K799
L110 L142 L143 L199 L250 L299 L432 L461 L499 L722 L799 M112 M119
M121 M122 M123 M124 M125 M129 M132 M135 M136 M139 M210 M211 M212
M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M231 M232 M233 M240 M262 M271
M272 M273 M280 M281 M282 M283 M311 M312 M313 M314 M315 M316 M321
M322 M323 M331 M332 M333 M340 M342 M343 M344 M349 M353 M371 M373
M381 M382 M391 M392 M393 M412 M413 M414 M415 M416 M510 M511 M512
M513 M520 M521 M522 M523 M530 M531 M532 M533 M540 M541 M542 M543
M620 M630 M640 M650 M710 M903 M904 P210 P522 P526 P614 P616 P831
V814 9217-08801-N 9217-08802-N 9217-08803-N 00061 00081 00083 00088
00089 00090 00094 00096 00262 00263 00832 01058 01123 01124 01150
01151 03624

Ring Index Numbers: 00061; 00081; 00083; 00088; 00089; 00090; 00094; 00096;
00262; 00263; 00832; 01058; 01123; 01124; 01150; 01151; 03624
Generic Compound Numbers: 9217-08801-N; 9217-08802-N; 9217-08803-N

1/9/4

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2000 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

008299346

WPI Acc No: 1990-186347/199025

XRAM Acc No: C90-080787

New 2-acylamino-alkylboronic acid derivs. - useful as aspartyl- and
viral-protease inhibitors, for treating hypertension and cardiac
insufficiency, and for HIV infections

Patent Assignee: HOECHST AG (FARH)

Inventor: KLEEMANN H W; KONIG W; RUPPERT D; URBACH H; WINKLER I; KLEEMAN H;
SCHOLKENS B

Number of Countries: 022 Number of Patents: 011

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 3840452	A	19900607	DE 3840452	A	19881201	199025 B
EP 371467	A	19900606				199025
AU 8945665	A	19900607				199029
NO 8904790	A	19900625				199031

B5

PT 92442	A	19900629			199031
CA 2004303	A	19900601			199033
DK 8906054	A	19900602			199034
FI 8905718	A	19900602			199036
JP 2193997	A	19900731	JP 89309435	A	19891130 199036
ZA 8909152	A	19900926	ZA 899152	A	19891130 199043
PH 26584	A	19920819	PH 39613	A	19891129 199634

Priority Applications (No Type Date): EP 89121966 A 19891128

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
DE 3840452	A		14		
EP 371467	A				

Designated States (Regional): AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

PH 26584 A C07F-005/02

Abstract (Basic): DE 3840452 A

2-Acylamino-alkyl-boronic acid derivs. of formula (I) and their salts are new: R1R9N-CHR8-CO-, R1R10CH-CHR8-CO-, or gp. (A3); R1 = R'1 or R'1W-; R3 and R4 R'1, n = (a) H, (b) opt. mono-or di-unsatd. 1-12C alkyl opt. substd. by 1-3 of OH, 1-7C alkoxy, CONH2 etc., (c) 3-18C cycloalkyl or (3-18C) cycloalkyl(1-6C)alkyl, opt. ring-substd. by 1-6C alkyl; (d) 6-14C aryl, or (e) (6-14C) aryl(1-6C)alkyl, both opt. ring-substd. by 1-2 of F, Cl, Br, I, OH, 1-7C alkoxy, 1-7C alkyl, etc. (f) (partially) hydrogenated monocyclic or bicyclic heteroaryl contg. at least 1C atom, 1-4N atoms and/or 1-2 atoms and/or 1-2 O atoms, opt. with 1-3 substituents as defined in (d); W = CO, OCO, SO2, SO, NHSO2, NHCO, CH(OH) or N(OH); R2, R9 and R10 = H or 1-8C alkyl; R4 = 3-12C alkyl, or (CH2)x Q x = 0-2; Q = dithiolanyl, dithianyl, or mono-, bi- or tricyclic 3-18C cycloalkyl opt. substd. by 1-6C alkyl; R5 = H, N3, 1-4C azidoalkyl, 1-12C alkyl (opt. substd. by OH and/or N3), (3-12C) cycloalkyl ((sulphonyl) (1-6C)alkyl), (1-6C)alkylsulphonyl(1-6C)alkyl, Ar (1-6C)alkyl; Ar = 6-14C aryl or a gp. as defined in (f), which may also be unhydrogenated.; pairs of gps. R1-R10 may form ring system R6 and R7 = H or 1-6C alkyl; R11 and R12 = H, OH 6-14C aryl opt. substd. as in (e), or opt. unhydrogenated; m and n = 0-4.

USE - (I) are aspartyl-protease inhibitors, esp. (i) renin inhibitors useful for treating hypertension and cardiac insufficiency, and (ii) viral protease inhibitors, esp. useful for treating HIV infections.

Dwg.0/0

Title Terms: NEW; ACYLAMINO; ALKYL; BORONIC; ACID; DERIVATIVE; USEFUL; ASPARTYL; VIRUS; PROTEASE; INHIBIT; TREAT; HYPERTENSIVE; CARDIAC; INSUFFICIENCY; HIV; INFECT

Derwent Class: B05

International Patent Class (Main): C07F-005/02

International Patent Class (Additional): A61K-031/60; A61K-031/69;

A61K-033/22; A61K-037/02; C07K-005/00; C07K-005/06

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B05-B01A; B12-A06; B12-F01B; B12-F05A; B12-G01B3

Chemical Fragment Codes (M2):

01 B405 B414 B505 B514 B605 B614 B712 B720 B741 B744 B831 B834 B840
C216 C316 D010 D011 D012 D019 D020 D022 D029 D040 D049 D140 D300
D601 D699 F010 F011 F012 F013 F014 F017 F019 F020 F021 F029 F140
F211 F240 F250 F299 F423 F431 F433 F499 F511 F521 F541 F599 F710
G001 G002 G003 G010 G011 G012 G013 G014 G015 G016 G019 G020 G021
G029 G030 G031 G032 G039 G040 G050 G051 G100 G111 G112 G113 G221

G299 G310 G399 G530 G543 G553 G563 G573 G583 G599 H100 H101 H102
H103 H121 H122 H123 H141 H142 H143 H181 H182 H183 H201 H202 H211
H401 H402 H403 H404 H405 H421 H422 H423 H424 H441 H442 H443 H444
H481 H482 H483 H484 H521 H522 H523 H541 H542 H543 H581 H582 H583
H601 H602 H603 H604 H608 H609 H621 H622 H623 H641 H642 H643 H681
H682 H683 H684 H685 H686 H689 J0 J012 J013 J014 J131 J132 J133 J171
J172 J173 J211 J212 J231 J232 J271 J272 J273 J3 J311 J331 J332 J371
J372 J373 K352 K353 K399 K431 K432 K441 K499 K510 K620 K810 K820
K830 L250 L299 L340 L399 L410 L431 L463 L499 L532 L610 L699 L722
L724 M113 M115 M116 M119 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220
M221 M222 M223 M224 M225 M231 M232 M233 M240 M250 M262 M271 M272
M273 M280 M281 M282 M283 M311 M312 M313 M314 M315 M316 M321 M322
M323 M331 M332 M333 M334 M340 M342 M343 M344 M349 M351 M353 M361
M362 M371 M372 M373 M381 M382 M383 M391 M392 M393 M411 M510 M511
M512 M513 M520 M521 M522 M523 M530 M531 M532 M533 M540 M541 M542
M543 M620 M630 M640 M650 M710 M903 M904 P210 P522 P526 P616 V814
9025-02401-N 9025-02402-N 00068

Ring Index Numbers: 00068

?S PN=(DD 158109 OR DD 270382 OR DD 296075)

1 PN=DD 158109

1 PN=DD 270382

1 PN=DD 296075

S2 3 PN=(DD 158109 OR DD 270382 OR DD 296075)

?T 2/9/ALL

2/9/1

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2000 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

009005596 **Image available**

WPI Acc No: 1992-132891/199217

XRAM Acc No: C92-062202

Inhibitors of dipeptidyl peptidase IV - consist of an aminoacid amide
such as L-isoleucine pyrrolide, -thiazide, prolinol or -thio prolinol

Patent Assignee: LUTHER-UNIV HALLE (UYHA-N)

Inventor: BARTH A; BORN I; DEMUTH H U; FAUST J; HEINS J; NEUBERT K; RAHFELD

J U; STEINMETZ T

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DD 296075	A	19911121	DD 331544	A	19890807	199217 B

Priority Applications (No Type Date): DD 331544 A 19890807

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
DD 296075	A		7		

Abstract (Basic): DD 296075 A

The prepn. of new inhibitors of dipeptidyl peptidase (IV) comprises
synthesising an aminoacid amide of formula A-B (I) from XAY or XA(Z)Y
and B using conventional peptide chemistry methods for forming amide
bonds, pref. the mixed anhydride method or active ester method.


The protecting gps. X and Y are removed with conventional w
deblocking methods (acidolysis) and if necessary purifying by
recrystallisation or column chromatography on Sephadex G10 or weakly
acidic ion exchangers. In (I) A = an alpha-aminoacid of structure

B5



EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

 Anmeldenummer: 89121966.9

 Int. Cl.⁵: C07F 5/02, C07K 5/00,
 A61K 37/02, A61K 31/69

 Anmeldetag: 28.11.89


Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten:
 ES + GR.

 Priorität: 01.12.88 DE 3840452

 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
 06.06.90 Patentblatt 90/23

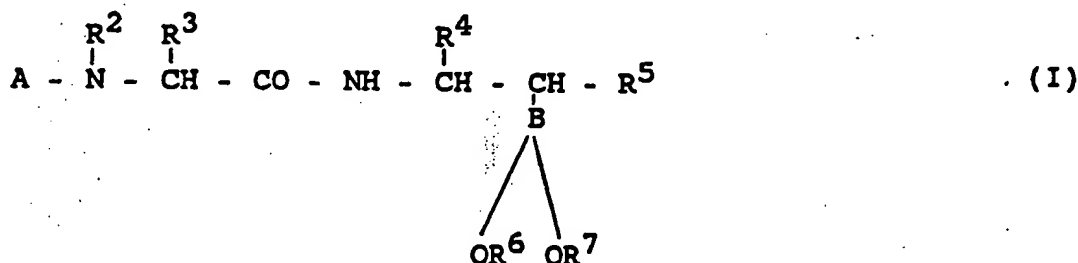
 Benannte Vertragsstaaten:
 AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

 Anmelder: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
 Postfach 80 03 20
 D-6230 Frankfurt am Main 80(DE)

 Erfinder: Kleemann, Heinz-Werner, Dr.
 Jahnstrasse 6
 D-6092 Kelsterbach(DE)
 Erfinder: Urbach, Hansjörg, Dr.
 Le Lavandoustrasse 41
 D-6242 Kronberg/Taunus(DE)
 Erfinder: Ruppert, Dieter, Dr.
 Schreyerstrasse 30
 D-6242 Kronberg/Taunus(DE)
 Erfinder: Schölkens, Bernhard, Dr.
 Hölderlinstrasse 62
 D-6233 Kelkheim/Taunus(DE)

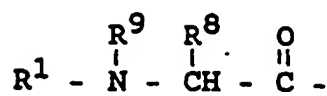
 Beta-Amino-Boronsäure-Derivate.

 Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

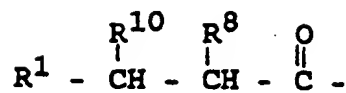


In welcher
 A einen Rest der Formeln II, III oder IV bedeutet

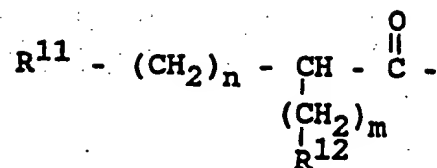
EP 0 371 467 A2



(II)



(III)

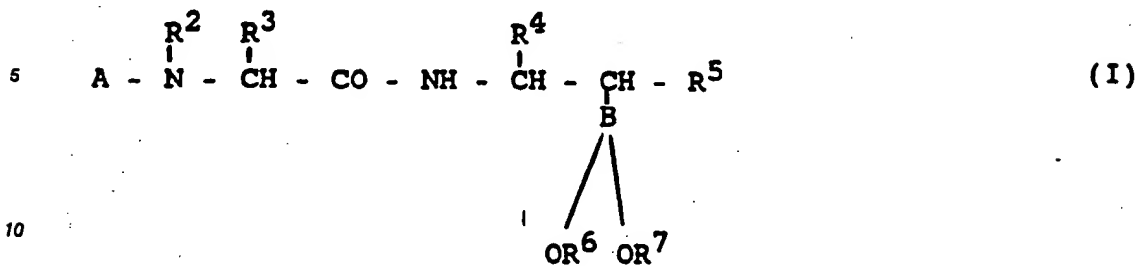


(IV)

und R¹ bis R¹² wie in der Beschreibung angegeben definiert sind,
sowie Verfahren zu ihrer Herstellung, diese enthaltende Mittel und deren Verwendung.

β -Amino-Boronsäure-Derivate

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



in welcher

A einen Rest der Formeln II, III oder IV bedeutet



worin

R¹ a) Wasserstoff, (C₁-C₁₂)-Alkyl, das gegebenenfalls ein-oder zweifach ungesättigt ist und das gegebenenfalls durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, (C₁-C₇)-Alkoxy, Carbamoyl, (C₁-C₈)-Alkanoyloxy, Carboxy, (C₁-C₇)-Alkoxycarbonyl, F, Cl, Br, I, Amino, Amidino, das gegebenenfalls durch einen, zwei oder drei (C₁-C₈)-Alkylreste substituiert sein kann, Guanidino, das gegebenenfalls durch einen, zwei, drei oder vier (C₁-C₈)-Alkylreste substituiert sein kann, (C₁-C₇)-Alkylamino, Di-(C₁-C₇)-alkylamino, (C₁-C₅)-Alkoxycarbonylamino, (C₇-C₁₅)-Aralkoxycarbonylamino und 9-Fluorenylmethoxycarbonylamino substituiert ist;

mono-, bi- oder tricyclisches (C₃-C₁₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl oder (C₆-C₁₄)-Aryl, wobei der Cycloalkylteil gegebenenfalls durch (C₁-C₆)-Alkyl substituiert ist und Aryl gegebenenfalls durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe F, Cl, Br, I, Hydroxy, (C₁-C₇)-Alkoxy, (C₁-C₇)-Alkyl, (C₁-C₇)-Alkoxycarbonyl, Amino und Trifluormethyl substituiert ist;

(C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl, worin der Arylteil gegebenenfalls durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe F, Cl, Br, I, Hydroxy, (C₁-C₇)-Alkoxy, (C₁-C₇)-Alkyl, (C₁-C₇)-Alkoxycarbonyl, Amino, (C₁-C₇)-Alkylamino, Di-(C₁-C₇)-alkylamino, Carboxy, Carboxymethoxy, Amino-(C₁-C₇)-alkyl, (C₁-C₇)-Alkylamino-(C₁-C₇)-alkyl, Di-(C₁-C₇)-alkylamino-(C₁-C₇)-alkyl, (C₁-C₇)-Alkoxycarbonylmethoxy, Carbamoyl, Sulfamoyl, (C₁-C₇)-Alkoxysulfonyl, Sulfo- und Guanidino-(C₁-C₈)-alkyl substituiert ist; oder für den Rest eines 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen oder 9- oder 10-gliedrigen bicyclischen teilweise oder vollständig hydrierten Heteroaromaten, mit mindestens 1 C-Atom, 1 - 4 N-Atomen und/oder 1 - 2 S-Atomen

und/oder 1 - 2 O-Atomen als Ringglieder steht, und der gegebenenfalls wie (C₆-C₁₄)-Aryl unter a₁) definiert, mono-, di- oder trisubstituiert ist, bedeutet oder a₂) einen Rest der Formel V bedeutet

R¹ - W, (V)

5 worin R¹ wie R¹ unter a₁) definiert ist und W für

-CO-, -O-CO-, -SO₂-, SO-, -NH-SO₂-, -NH-CO-, -CH(OH)- oder -N(OH)- steht;

R² Wasserstoff oder (C₁-C₈)-Alkyl bedeutet, oder zusammen mit R³ und den diese tragenden Atomen ein mono- oder bicyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes Ringsystem mit 5-12 Ringgliedern bildet; R³ und R⁸ unabhängig voneinander wie R¹ und a₁) definiert sind oder

10 zusammen mit R² bzw. mit R³ und den diese tragenden Atomen Ringsysteme mit 5-12 Ringgliedern bilden wie oben definiert;

R⁴ (C₃-C₁₂)-Alkyl, mono-, bi- oder tricyclisches (C₃-C₁₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₈)-Cycloalkylmethyl, (C₃-C₁₈)-Cycloalkylethyl, wobei der Cycloalkylteil gegebenenfalls durch (C₁-C₆)-Alkyl substituiert ist; Dithiolanyl; (C₆-C₁₄)-Arylmethyl; Dithiolanylmethyl; Dithiolanylethyl; Dithianyl; Dithianylmethyl oder Dithianylethyl bedeutet;

15 R⁵ Wasserstoff; Azido; Azido-(C₁-C₄)-alkyl; (C₁-C₁₂)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Azido oder Hydroxy und Azido substituiert sein kann; (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl; (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl; (C₃-C₁₂)-Cycloalkylsulfonyl-(C₁-C₆)-alkyl; (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl-(C₁-C₆)-alkyl; (C₆-C₁₄)-Aryl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl, wobei Aryl auch für den Rest eines 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen oder 9- oder 10-gliedrigen bicyclischen Heteraromaten mit mindestens 1 C-Atom, 1-4 N-Atomen und/oder 1-2 S-Atomen und/oder 1-2

20 O-Atomen als Ringglieder stehen kann, der auch teilweise oder vollständig hydriert sein kann, ebenfalls ist es möglich, daß Aryl und Heteroaryl wie unter a₁) definiert substituiert sein kann,

R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten; oder

zusammen mit dem Boratom und den Sauerstoffatomen ein mono-, bi- oder tricyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes, mono-, di-, tri- oder tetra-(C₁-C₆)-alkyliertes oder -phenyliertes Ringsystem mit 5-18 Ringgliedern, das außer dem Boratom, den Sauerstoffatomen und dem/den Kohlenstoffatom(en) noch ein

25 -O- Glied, ein -NR¹³-Glied oder ein -CR¹⁴R¹⁵-Glied enthalten kann, bilden;

R⁹ für Wasserstoff oder (C₁-C₈)-Alkyl steht, oder zusammen mit R⁸ und den diese tragenden Atomen ein

mono- oder bicyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes Ringsystem mit 5-12 Ringgliedern bildet;

30 R¹⁰ Wasserstoff oder (C₁-C₈)-Alkyl ist, oder zusammen mit R¹ oder R⁸ und den diese tragenden Atomen ein mono- oder bicyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes Ringsystem mit 5-12 Ringgliedern bildet, das außer Kohlenstoff noch 1 Schwefelatom enthalten kann, welches gegebenenfalls zum Sulfoxid oder Sulfon oxidiert sein kann;

R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff, Hydroxy oder (C₆-C₁₄)-Aryl bedeuten, wobei Aryl gegebenenfalls durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe F, Cl, Br, I, Hydroxy,

35 (C₁-C₇)-Alkoxy, (C₁-C₇)-Alkyl, (C₁-C₇)-Alkoxy-carbonyl, Amino, (C₁-C₇)-Alkylamino, Di-(C₁-C₇)-alkylamino, Carboxy, Carboxymethoxy, Amino-(C₁-C₇)-alkyl, (C₁-C₇)-Alkylamino-(C₁-C₇)-alkyl, Di-(C₁-C₇)-alkylamino-(C₁-C₇)-alkyl, (C₁-C₇)-Alkoxy-carbonylmethoxy, Carbamoyl, Sulfamoyl, (C₁-C₇)-Alkoxy-sulfonyl, Sulfo- und Guanidino-(C₁-C₈)-alkyl substituiert ist; oder für den Rest eines 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen oder 9- oder 10-gliedrigen bicyclischen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig hydrierten Heteroaromaten, mit

40 mindestens 1 C-Atom, 1 - 4 N-Atomen und/oder 1 - 2 S-Atomen und/oder 1 - 2 O-Atomen als Ringglieder stehen, der gegebenenfalls wie oben (C₆-C₁₄)-Aryl mono- oder disubstituiert ist,

n und m unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3 und 4 sein können,

R¹³ Wasserstoff oder (C₁-C₁₂)-Alkyl, das gegebenenfalls ein- bis zweifach ungesättigt ist und das gegebenenfalls durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, (C₁-C₇)-Alkoxy, Amino,

45 Mono- oder Di-(C₁-C₇)-alkylamino substituiert ist, bedeutet,

R¹⁴ und R¹⁵ unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl, (3-Hydroxysulfonyl, 2-hydroxypropyl)amino, (2-Hydroxysulfonylethyl)amino, (2-Hydroxysulfonylpropyl)amino, (Carboxymethyl)amino, Bis(2-hydroxyethyl)amino bedeuten sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

50 Unter einem Rest eines 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen oder 9- oder 10-gliedrigen bicyclischen Heteroaromaten mit mindestens 1 C-Atom, 1 - 4 N-Atomen und/oder 1 - 2 S-Atomen und/oder 1 - 2 O-Atomen als Ringglieder werden Reste von Heteroaromaten verstanden, wie sie beispielsweise in Katritzky, Lagowski, Chemie der Heterocyclen, Berlin, Heidelberg 1968 definiert sind. Der Heteroaromaten-Rest kann durch einen, zwei oder drei, vorzugsweise einen oder zwei gleich oder verschiedene Reste aus der Reihe

65 F, Cl, Br, I, Hydroxy, (C₁-C₇)-Alkoxy, (C₁-C₇)-Alkyl, (C₁-C₇)-Alkoxy-carbonyl, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein. Monocyclische Heteroaromaten sind z.B. Thiophen, Furan, Pyrrol, Imidazol, Pyrazol, Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Pyridazin, 1,2,4-Triazol, Thiazol, Tetrazol, Isothiazol, Oxazol und Isoxazol. Bicyclische Heteroaromaten sind z.B. Benzothiophen, Benzofuran, Indol, Isoindol, Indazol, Benzimidazol,

Chinolin, Isochinolin, Phthalazin, Chinoxalin, Chinazolin und Cinnolin. Entsprechendes gilt für von Heteroaryl abgeleitete Reste, wie z.B. ganz oder teilweise hydriertes Heteroaryl, u.a. auch z.B. Benzodioxolan, Heteroaryloxy, Heteroarylthio und Heteroaryl-alkyl.

- Alkyl kann geradkettig oder verzweigt sein. Entsprechendes gilt für davon abgeleitete Reste, wie z.B. Alkoxy, Alkylthio, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Alkanoyl und Aralkyl.

(C₆-C₁₄)-Aryl ist beispielsweise Phenyl, Naphthyl, Biphenyl oder Fluorenyl; bevorzugt sind Phenyl und Naphthyl. Entsprechendes gilt für davon abgeleitete Rest, wie z.B. Aryloxy, Aroyl, Aralkyl und Aralkyloxy. Unter Aralkyl versteht man einen mit (C₁-C₆)-Alkyl verknüpften unsubstituierten oder substituierten (C₆-C₁₄)-Aryl-Rest, wie z.B. Benzyl, 1- und 2-Naphthylmethyl, Halobenzyl und Alkoxybenzyl, wobei Aralkyl jedoch nicht auf die genannten Reste beschränkt wäre.

Unter Salzen von Verbindungen der Formel I sind insbesondere pharmazeutisch verwendbare oder nichttoxische Salze zu verstehen.

Solche Salze werden beispielsweise von Verbindungen der Formel I, welche saure Gruppen, z.B. Carboxy, enthalten, mit Alkali- oder Erdalkalimetallen gebildet, wie Na, K, Mg und Ca, sowie mit physiologisch verträglichen organischen Aminen, wie z.B. Triethylamin und Tri-(2-hydroxy-ethyl)amin.

Verbindungen der Formel I, welche basische Gruppen, z.B. eine Aminogruppe oder eine Guanidino-Gruppe, enthalten, bilden Salze mit anorganischen Säuren, wie z.B. Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure und mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren, wie z.B. Essigsäure, Citronensäure, Benzoesäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure und p-Toluolsulfonsäure.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen die Reste wie folgt definiert sind:

A ist wie auf der Seite 1 definiert,

R¹ bedeutet vorzugsweise Wasserstoff oder steht für (C₁-C₁₀)-Alkyl; Cyclopentyl; Cyclohexyl; Cyclopentyl-(C₁-C₁₀)-alkyl; Cyclohexyl-(C₁-C₁₀)-alkyl; gegebenenfalls substituiertes Phenyl-(C₁-C₈)-alkyl; 2-Pyridyl-(C₁-C₈)-alkyl; 3-Pyridyl-(C₁-C₈)-alkyl; 4-Pyridyl-(C₁-C₈)-alkyl; H₂N-(C₁-C₁₀)-Alkyl; HO-(C₁-C₁₀)-Alkyl; (C₁-C₈)-Alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl; (C₁-C₈)-Alkoxy-carbonyl-(C₁-C₁₀)-alkyl; (C₁-C₈)-Alkylsulfonyl; (C₁-C₈)-Alkylsulfinyl; (C₁-C₈)-Hydroxyalkylsulfonyl; (C₁-C₈)-Hydroxy-alkylsulfinyl; Hydroxy-(C₁-C₁₀)-alkanoyl, wie 2-Hydroxypropionyl, 3-Hydroxypropionyl, 3-Hydroxybutyryl oder 2-Hydroxy-3-methyl-butyl; (C₁-C₈)-Alkanoyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl; (C₁-C₁₁)-Alkanoyl, wie n-Decanoyl, Formyl, Acetyl, Propionyl, Pivaloyl, Isovaleryl oder Isobutyryl; gegebenenfalls geschütztes Amino-(C₁-C₁₁)-alkanoyl, wie (3-Amino,3,3-dimethyl)propionyl, 4-Aminobutyryl,

5-Aminopentanoyl, 6-Aminohexanoyl, 4-N-tert.-Butoxycarbonylaminobutyryl, 5-N-tert.-Butoxycarbonylaminopentanoyl oder 6-N-tert.-Butoxycarbonylaminohexanoyl; Di-(C₁-C₇)-alkylamino-(C₂-C₁₁)-alkanoyl, wie Dimethylaminoacetyl; Piperidino-4-carbonyl; Morpholino-4-carbonyl; (C₃-C₉)-Cycloalkylcarbonyl, wie Cyclopropylcarbonyl, Cyclobutylcarbonyl, Cyclopentylcarbonyl oder Cyclohexylcarbonyl;

(C₆-C₁₀)-Aryl-(C₂-C₁₁)-alkanoyl, wie Phenylacetyl, Phenylpropanoyl oder Phenylbutanoyl; 2-Pyridyl-(C₁-C₈)-alkanoyl; 3-Pyridyl-(C₁-C₈)-alkanoyl; 4-Pyridyl-(C₁-C₈)-alkanoyl; gegebenenfalls durch Halogen, (C₁-C₇)-Alkyl, (C₁-C₇)-Alkoxy oder (C₁-C₇)-Alkoxy-carbonyl substituiertes Benzoyl, wie 4-Chlorbenzoyl, 4-Methylbenzoyl, 2-Methoxycarbonylbenzoyl oder 4-Methoxybenzoyl; Pyrrolyl-2-carbonyl, Pyridyl-3-carbonyl; Benzolsulfonyl;

(C₁-C₁₀)-Alkoxy-carbonyl, wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl oder tert.-Butoxycarbonyl; substituiertes (C₁-C₁₀)-Alkoxy-carbonyl, wie 2-(Trimethylsilyl) ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl oder 1,1-Dimethyl-2,2,2-trichlorethoxycarbonyl; (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxy-carbonyl, wie Benzyloxy-carbonyl, 1- oder 2-Naphthylmethoxy-carbonyl oder 9-Fluorenylmethoxy-carbonyl; oder R¹ bildet bevorzugt gemeinsam mit R¹⁰ ein mono- oder bicyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes Ringsystem mit 5-12 Ringgliedern, das außer Kohlenstoff noch 1 Schwefelatom enthalten kann, welches gegebenenfalls zum Sulfoxid oder Sulfon oxydiert sein kann,

R² ist bevorzugt Wasserstoff, Methyl oder Ethyl oder bildet zusammen mit R³ und den diese tragenden Atomen bevorzugt Pyrrolidin oder Piperidin, die jeweils noch mit Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl annelliert sein können,

R³ und R⁸ sind unabhängig voneinander bevorzugt Wasserstoff; (C₁-C₁₀)-Alkyl, daß gegebenenfalls ein- oder zweifach ungesättigt ist und das gegebenenfalls durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, (C₁-C₇)-Alkoxy, (C₁-C₇)-Alkanoyloxy, Carboxy, (C₁-C₇)-Alkoxy-carbonyl, Cl, Br, Amino, Amidino, Guanidino, Carbamoyl, (C₁-C₅)-Alkoxy-carbonylamino, (C₆-C₁₅)-Aralkoxy-carbonylamino und 9-Fluorenylmethoxy-carbonylamino substituiert ist; (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₃)-alkyl, mono- oder bicyclisches (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₃)-Alkyl, das gegebenenfalls durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe F, Cl, Br, I, Hydroxy, (C₁-C₇)-Alkoxy, (C₁-C₇)-Alkyl, (C₁-C₇)-Alkoxy-carbonyl, Amino und Trifluormethyl substituiert ist; oder stehen bevorzugt für (C₁-C₃)-Alkyl, substituiert mit dem Rest eines 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen oder 9- oder 10-gliedrigen bicyclischen, gegebenenfalls

- teilweise oder vollständig hydrierten Heteroatomen, mit mindestens 1 C-Atom, 1 - 4 N-Atomen und/oder 1 - 2 S-Atomen und/oder 1 - 2 O-Atomen als Ringglieder, der gegebenenfalls wie auf Seite 2 für den Arylteil beschrieben mono- oder disubstituiert ist, oder bilden zusammen mit R² bzw. R³ Ringsysteme, wie vorstehend unter R² beschrieben;
- 5 R⁴ ist bevorzugt (C₃-C₁₂)-Alkyl; mono- bi- oder tricyclisches (C₃-C₁₈)-Cycloalkyl oder (C₃-C₁₈)-Cycloalkylmethyl, wobei der Cycloalkylteil gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist; (C₆-C₁₄)-Arylmethyl; Dithiolanyl; Dithiolanylmethyl; Dithianyl und Dithianylmethyl;
- R⁵ steht bevorzugt für Wasserstoff, Azido, Azido-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₁₂)-Alkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, (2-Pyridyl)-(C₁-C₄)-alkyl, (3-Pyridyl)-(C₁-C₄)-alkyl, (4-Pyridyl)-(C₁-C₄)-alkyl,
- 10 Imidazol-2-yl, Imidazol-1-yl, Imidazol-4-yl, (Imidazol-2-yl)-(C₁-C₄)-alkyl, (Imidazol-1-yl)-(C₁-C₄)-alkyl, (Imidazol-4-yl)-(C₁-C₄)-alkyl, [1-(C₁-C₆)-Alkylimidazol-2-yl]-(C₁-C₄)-alkyl, (Imidazolin-2-yl)-(C₁-C₄)-alkyl, [1-(C₁-C₆)-Alkylimidazolin-2-yl]-(C₁-C₄)-alkyl;
- R⁶ und R⁷ sind unabhängig voneinander bevorzugt Wasserstoff oder bilden zusammen mit dem Boratom und den Sauerstoffatomen ein mono-, bi- oder tricyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes mono-,
- 15 di-, tri- oder tetraalkyliertes oder -phenyliertes Ringsystem mit 5-18 Ringgliedern, das außer dem Boratom, den Sauerstoffatomen und dem (den) Kohlenstoffatom(en) noch ein -O-Glied, ein -NR¹³-Glied oder ein -CR¹⁴R¹⁵-Glied enthalten kann;
- R⁸ ist bevorzugt Wasserstoff, Methyl oder Ethyl oder bildet zusammen mit R^{*} und den diese tragenden Atomen Pyrrolidin oder Piperidin, die jeweils zusätzlich mit Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl anneliert
- 20 sein können;
- R¹⁰ ist bevorzugt Wasserstoff oder Methyl, oder bildet gemeinsam mit R¹ oder R⁸ und den diese tragenden Atomen ein mono- oder bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes Ringsystem mit 5-12 Ringgliedern, das außer Kohlenstoff noch 1 Schwefelatom enthalten kann, welches gegebenenfalls zum Sulfoxid oder Sulfon oxidiert sein kann,
- 25 R¹¹ und R¹² sind unabhängig voneinander bevorzugt Wasserstoff, Hydroxy, Phenyl, 2- oder 3-Thienyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 1-, 2- oder 4-Imidazolyl, 1- oder 2-Naphthyl; 2- oder 3-Benzo[b]thienyl, n und m können unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3 und 4 bedeuten,
- R¹³ ist bevorzugt Wasserstoff oder (C₁-C₁₂)-Alkyl,
- R¹⁴ und R¹⁵ bedeuten unabhängig voneinander bevorzugt Wasserstoff, Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl, (3-
- 30 Hydroxysulfonyl, 2-hydroxypropyl)amino, (2-Hydroxysulfonyl)ethyl amino, (2-Hydroxysulfonylpropyl)amino, (Carboxymethyl)amino, Bis(2-hydroxyethyl)amino.
- R¹ bedeutet besonders bevorzugt (C₁-C₈)-Alkylsulfonyl;
- (C₁-C₈)-Alkylsulfinyl; (C₁-C₈)-Hydroxyalkylsulfonyl, insbesondere 2-Hydroxyethylsulfonyl oder 2-Hydroxypropylsulfonyl; Hydroxy-(C₁-C₁₀)-alkanoyl, wie 2-Hydroxypropionyl, 3-Hydroxypropionyl, 3-Hydroxybutyryl
- 35 oder 2-Hydroxy-3-methylbutyryl;
- (C₁-C₈)-Alkanoyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl; (C₁-C₁₁)-Alkanoyl, wie n-Decanoyl, Formyl, Acetyl, Propionyl, Pivaloyl, Isovaleryl oder Isobutyryl; Amino-(C₁-C₁₁)-alkanoyl, wie (3-Amino, 3,3-dimethyl)propionyl, 4-Aminobutyryl, 5-Aminopentanoyl, 6-Aminohexanoyl; Di-(C₁-C₇)-alkylamino-(C₂-C₁₁)-alkanoyl, wie Dimethylaminoacetyl;
- Piperidino-4-carbonyl; Morpholino-4-carbonyl;
- 40 (C₃-C₉)-Cycloalkylcarbonyl, wie Cyclopropylcarbonyl, Cyclobutylcarbonyl, Cyclopentylcarbonyl oder Cyclohexylcarbonyl; (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₂-C₁₁)-alkanoyl, wie Phenylacetyl, Phenylpropanoyl oder Phenylbutanoyl;
- 2-Pyridyl-(C₁-C₈)-alkanoyl; 3-Pyridyl-(C₁-C₈)-alkanoyl;
- 4-Pyridyl-(C₁-C₈)-alkanoyl; gegebenenfalls durch Halogen, (C₁-C₇)-Alkyl, (C₁-C₇)-Alkoxy oder (C₁-C₇)-Alkoxy-carbonyl substituiertes Benzoyl, wie 4-Chlorbenzoyl, 4-Methylbenzoyl, 2-Methoxycarbonylbenzoyl oder 4-
- 45 Methoxybenzoyl; Pyrrolyl-2-carbonyl;
- Pyridyl-3-carbonyl; Benzolsulfonyl;
- (C₁-C₁₀)-Alkoxy-carbonyl, wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl oder tert.-Butoxycarbonyl; substituiertes (C₁-C₁₀)-Alkoxy-carbonyl, wie 2-(Trimethylsilyl)-ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl oder 1,1-Dimethyl-2,2,2-trichlorethoxycarbonyl;
- 50 (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxy-carbonyl, wie Benzyloxy-carbonyl, 1- oder 2-Naphthylmethoxy-carbonyl oder 9-Fluorenylmethoxy-carbonyl,
- R² bedeutet besonders bevorzugt Wasserstoff oder Methyl oder bildet gemeinsam mit R³ und der diese Reste tragenden -N-CH- Gruppe ein Tetrahydroisochinolin oder Azabicyclooctan-Gerüst,
- R³ und R⁸ sind unabhängig voneinander besonders bevorzugt Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl, n-
- 55 Propyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, 3-Guanidinopropyl, Carbamoylmethyl, 2-Carbamoylethyl, Carboxymethyl, 2-Carboxyethyl, Mercaptomethyl, 2-(Methylthio)ethyl, (1-Mercapto,1-methyl)ethyl, Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, Amino, Aminomethyl, 2-Aminoethyl, 3-Aminopropyl, 4-Aminobutyl, N,N-Dimethylamino, Cyclohexylmethyl, Imidazol-4-yl-methyl, Benzyl, 2-Methylbenzyl, 3-Methylbenzyl, Indol-3-yl-methyl, 4-Hydroxy-

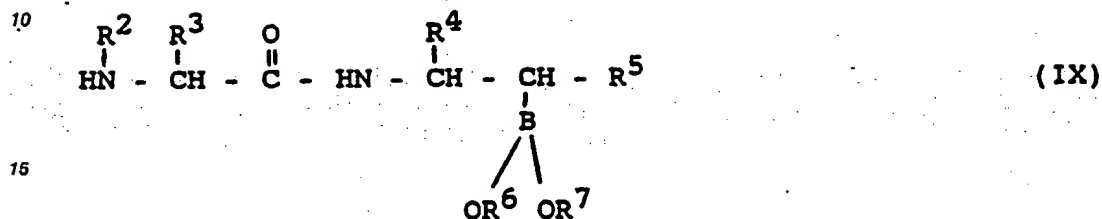
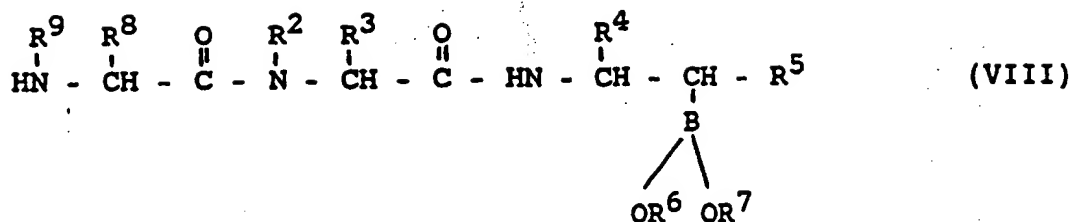
- benzyl, 4-Methoxybenzyl, 3,4-Dihydroxybenzyl, 3,4-Dimethoxybenzyl, (Benzdioxolan-5-yl)methyl, 2-Thienyl, 2-Thienylmethyl, 2-(2-Thienyl)ethyl, 3-Thienyl, 3-Thienylmethyl, 2-(3-Thienyl)ethyl, 4-Chlorbenzyl, 2-(Methylsulfinyl)ethyl, 2-(Methylsulfonyl)ethyl, 2-Pyridylmethyl, 3-Pyridylmethyl, 4-Pyridylmethyl, Cyclohexyl, (1-Methyl-imidazol-4-yl)methyl, (3-Methyl-imidazol-4-yl)methyl, Phenyl, 1-Naphthylmethyl, 2-Naphthylmethyl, 2-Phenylethyl, 2-Thiazolylmethyl, 4-Thiazolylmethyl, 3-Pyrazolylmethyl, 4-Pyrimidinylmethyl, Indol-2-ylmethyl, 2-Benzo[b]thienylmethyl, 3-Benzo[b]thienylmethyl, 2-Furylmethyl, oder bilden mit R² bzw. R³ Ringsysteme wie vorstehend unter R² definiert, R⁴ ist besonders bevorzugt (C₃-C₁₂)-Alkyl; mono- oder bicyclisches (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl oder (C₃-C₁₂)-Cycloalkylmethyl, wobei der Cycloalkylteil gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist;
- 10 (C₆-C₁₀)-Arylmethyl; Dithiolanyl; Dithiolanylmethyl; Dithianyl und Dithianylmethyl, R⁵ ist besonders bevorzugt Wasserstoff, Azido, Azidomethyl, 2-Azidoethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₃)alkyl, 3-(2-Pyridyl)-propyl, 3-(3-Pyridyl)-propyl, 3-(4-Pyridyl)-propyl, Imidazol-2-yl, Imidazol-1-yl, Imidazol-4-yl, (Imidazol-2-yl)-propyl, (Imidazol-1-yl)-propyl, (Imidazol-4-yl)-propyl, 15 [1-(C₁-C₄)-Alkylimidazol-2-yl]-propyl, (Imidazolin-2-yl)-propyl, R⁶ und R⁷ sind wie auf Seite 10 definiert, R⁸ bedeutet besonders bevorzugt Wasserstoff oder Methyl oder bildet zusammen mit R⁹ und der diese Reste tragenden -N-CH- Gruppe ein Tetrahydroisochinolin- oder Azabicyclooctan-Gerüst, R¹⁰ bedeutet besonders bevorzugt Wasserstoff oder bildet zusammen mit R¹ und den diese tragenden 20 Atomen ein mono- oder bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes Ringsystem mit 5-12 Ringgliedern, das außer Kohlenstoff noch 1 Schwefelatom enthält, welches besonders bevorzugt zum Sulfon oxydiert ist, oder bildet zusammen mit R⁸ und den diese tragenden Atomen ein Thiochromansystem, dessen Schwefelatom besonders bevorzugt zum Sulfon oxydiert ist, R¹¹ und R¹² sind unabhängig voneinander besonders bevorzugt Wasserstoff, Hydroxy, Phenyl, 2-Thienyl, 2- 25 3- oder 4-Pyridyl, 1- oder 2-Imidazolyl, 1-Naphthyl, 2- oder 3-Benzo[b]thienyl, n und m sind unabhängig voneinander besonders bevorzugt 0, 1 oder 2, R¹³ ist besonders bevorzugt Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, R¹⁴ und R¹⁵ sind wie auf Seite 11 definiert, Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man ein Fragment mit endständiger Carboxylgruppe oder dessen reaktives Derivat 30 mit einem entsprechenden Fragment mit freier Aminogruppe kuppelt, gegebenenfalls zum Schutz weiterer funktioneller Gruppen (eine) temporär eingeführte Schutzgruppe(n) abspaltet und die so erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ihr physiologisch verträgliches Salz überführt. Fragmente einer Verbindung der Formel I mit einer endständigen Carboxylgruppe besitzen die 35 nachstehenden Formeln VI bis VII
- A - OH (VI)



- 45 Fragmente einer Verbindung der Formel I mit einer endständigen Aminogruppe besitzen die nachstehenden Formeln VIII bis X

50

55



Methoden, die zur Herstellung einer Amidbindung geeignet sind, werden z.B. in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band 15/2; Bodansky et al., Peptide Synthesis, 2nd ed. (Wiley & Sons, New York 1976) oder Gross, Meienhofer, The Peptides: Analysis, synthesis, biology (Academic Press, New York 1979) beschrieben. Vorzugsweise werden die folgenden Methoden herangezogen:

Aktivestermethode mit N-Hydroxy-succinimid, 1-Hydroxybenzotriazol oder 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin als Alkoholkomponente, Kupplung mit einem Carbodiimid wie Dicyclohexylcarbodiimid oder mit Propanphosphonsäureanhydrid und die Gemischt-Anhydrid-Methode mit Pivaloylchlorid oder Chlorameisensäureethylester oder -isobutylester.

Fragmente der Formel VI, sofern sie unter

a) Formel II fallen, werden nach den allgemein bekannten Methoden zur Herstellung von Aminosäuren synthetisiert;

b) Formel III fallen, werden ausgehend von den entsprechenden Aminosäuren synthetisiert, wobei deren Chiralitätszentrum erhalten bleibt. Diazotierung bei -20°C bis 50°C in verd. Mineralsäuren führt zu α -Bromcarbonsäuren oder über die Milchsäuren zu α -Trifluormethansulfonyloxy-Carbonsäuren, die mit einem R^1 und R^{10} tragenden Nucleophil umgesetzt werden können;

c) Formel IV fallen, werden ausgehend von Malonestern hergestellt, deren Alkylierung mit Arylalkylhalogeniden mono- oder disubstituierte Malonester liefert, die nach Verseifung durch Decarboxylierung in die gewünschten Derivate überführt werden. Für den Fall, daß einer der Reste R^{11} oder R^{12} Hydroxy bedeutet, geht man von der entsprechenden Aminosäure aus und erhält nach Diazotierung (wie oben beschrieben) die Milchsäure (Anzahl der R^{11} oder R^{12} tragenden CH_2 -Gruppen = 0) oder man geht von der substituierten Malonsäure aus, wobei Monoverseifung und selektive Reduktion (mit z.B. Diboran oder LiAlH_4) die 2-substituierte 3-Hydroxy-propionsäure ergibt.

Fragmente der Formel VII werden nach den allgemeinen bekannten Methoden zur Herstellung von Aminosäuren und Peptiden synthetisiert.

Zur Synthese der Fragmente der Formel X werden N-geschützte α -Aminosäuren nach B. Castro et al. (Synthesis 1983, 676) in die α -Aminoaldehyde überführt. Dann erfolgt Wittig-Reaktion mit einem den Rest R^5 tragenden Phosphoniumsalz und anschließend eine Hydroborierung.

Die zur Herstellung von Verbindungen der Formel I erforderlichen Vor- und Nachoperationen wie Einführung und Abspaltung von Schutzgruppen sind literaturbekannt und sind z.B. in T.W. Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (John Wiley & Sons, New York, 1981) beschrieben. Salze von Verbindungen der Formel I mit salzbildenden Gruppen werden in an sich bekannter Weise hergestellt,

indem man z.B. eine Verbindung der Formel I mit einer basischen Gruppe mit einer stöchiometrischen Menge einer geeigneten Säure oder Verbindungen der Formel I mit einer sauren Gruppe mit einer stöchiometrischen Menge einer geeigneten Base umsetzt. Stereoisomerengemische, insbesondere Diastereomerengemische, die gegebenenfalls bei der Synthese von Verbindungen der Formel I anfallen, können in an sich bekannter Weise durch fraktionierte Kristallisation oder durch Chromatographie getrennt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I weisen enzymhemmende Eigenschaften auf, insbesondere hemmen sie Aspartylproteasen wie das Renin.

Renin wird als Folge verschiedener Stimuli (Volumendepletion, Natriummangel, β -Rezeptorenstimulation) von den juxtaglomerulären Zellen der Niere in den Blutkreislauf sezerniert. Dort spaltet es von dem aus der Leber ausgeschiedenen Angiotensinogen das Decapeptid Angiotensin I ab. Dieses wird durch das "angiotensin converting enzyme" (ACE) in Angiotensin II überführt. Angiotensin II spielt eine wesentliche Rolle bei der Blutdruckregulation, da es direkt den Blutdruck durch Gefäßkonstriktion steigert. Zusätzlich stimuliert es die Sekretion von Aldosteron aus der Nebenniere und erhöht auf diese Weise über die Hemmung der Natrium-Ausscheidung das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen, was seinerseits zu einer Blutdrucksteigerung beiträgt. Hemmer der enzymatischen Aktivität des Renins bewirken eine verminderte Bildung von Angiotensin I, was eine verminderte Bildung von Angiotensin II zur Folge hat. Die Erniedrigung der Konzentration dieses aktiven Peptidhormons ist die direkte Ursache für die blutdrucksenkende Wirkung von Renin-Hemmern.

Die Wirksamkeit von Renin-Hemmern kann durch In-vitro-Tests überprüft werden. Hierbei wird die Verminderung der Bildung von Angiotensin I in verschiedenen Systemen (Humanplasma, gereinigtes Humanrenin) gemessen.

1. Testprinzip

Z.B. Humanplasma, welches sowohl Renin als auch Angiotensinogen enthält, wird bei 37°C mit der zu testenden Verbindung inkubiert. Dabei wird aus Angiotensinogen unter der Einwirkung von Renin Angiotensin I freigesetzt, das anschließend mit einem handelsüblichen Radioimmunoassay gemessen werden kann. Diese Angiotensin-Freisetzung wird durch Renin-Inhibitoren gehemmt.

2. Gewinnung des Plasmas

Das Blut wird von freiwilligen Probanden gewonnen (ca. 0,5 l pro Person; Blut-Entnahmegesetz der Fa. ASID Bonz und Sohn, Unterschleißheim) und in teilweise evakuierten Flaschen unter Eiskühlung aufgefangen. Die Gerinnung wird durch Zugabe von EDTA (Endkonzentration 10 mM) verhindert. Nach dem Zentrifugieren (Rotor HS 4 (Sorvall), 3 500 Upm, 0-4°C, 15 min; wiederholen, falls erforderlich) wird das Plasma vorsichtig abpipettiert und in geeigneten Portionen bei -30°C eingefroren. Für den Test werden nur Plasmen mit ausreichend hoher Reninaktivität verwendet. Plasmen mit niedriger Reninaktivität werden durch eine Kältebehandlung (-4°C, 3 Tage) aktiviert (Prorenin \rightarrow Renin).

3. Durchführung des Tests

Angiotensin I wird mit dem Renin-Maia®-Kit (Serono Diagnostics S.A., Colson, Schweiz) bestimmt. Die Inkubation des Plasmas wird nach der dort angegebenen Anleitung durchgeführt:

Inkubationsansatz: 1000 μ l Plasma (bei 0-4°C aufgetaut)

100 μ l Phosphatpuffer (pH 7,4)

Zusatz von 10^{-4} M Ramiprilat)

10 μ l PMSF-Lösung

10 μ l 0,1 % Genapol PFIC

12 μ l DMSO bzw. Testpräparat

Die Testpräparate werden i.a. 10^{-2} M in 100 % Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und mit DMSO entsprechend verdünnt; der Inkubationsansatz enthält max. 1 % DMSO.

Die Ansätze werden in Eis gemischt und für 1 Stunde zur Inkubation in ein Wasserbad (37°C) gestellt. Aus einem zusätzlichen Ansatz ohne Inhibitor werden ohne weitere Inkubation insgesamt 6 Proben (jeweils 100 μ l) zur Bestimmung des Ausgangs-Angiotensin I-Gehaltes des verwendeten Plasmas entnommen.

Die Konzentrationen der Testpräparate werden so gewählt, daß etwa der Bereich von 10-90 %

Enzymhemmung abgedeckt ist (mindestens fünf Konzentrationen). Am Ende der Inkubationszeit werden aus jedem Ansatz drei 100 µl-Proben in vorgekühlten Eppendorf-Gefäßen auf Trockeneis eingefroren und bei ca. -25° C für die Angiotensin I-Bestimmung aufbewahrt (Mittelwert aus drei Einzelproben).

5

Angiotensin I-Radioimmunoassay (RIA)

Es wird exakt die Gebrauchsanweisung des RIA-Kits (Renin-Maia®-Kit, Serono Diagnostics S.A., Coinsins, Schweiz) befolgt.

10 Die Eichkurve umfaßt den Bereich von 0,2 bis 25,0 ng Angiotensin I pro ml. Der Basis-Angiotensin I-Gehalt des Plasmas wird von allen Meßwerten abgezogen. Die Plasma-Renin-Aktivität (PRA) wird als ng Ang I/ml x Stunde angegeben. PRA-Werte in Gegenwart der Testsubstanzen werden auf einen Ansatz ohne Inhibitor (= 100 %) bezogen und als % Restaktivität angegeben. Aus der Auftragung von % Restaktivität gegen die Konzentration (M) des Testpräparates (logarithmische Skala) wird der IC₅₀-Wert abgelesen.

15 Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen der allgemeinen Formel I zeigen in dem in-vitro-Test Hemmwirkungen bei Konzentrationen von etwa 10⁻⁵ bis 10⁻¹⁰ Mol/l.

Renin-Hemmer bewirken an salzverarmten Tieren eine Blutdrucksenkung. Da sich menschliches Renin von dem Renin anderer Spezies unterscheidet, werden zum in-vivo-Test von Renin-Hemmern Primaten, wie zum Beispiel Rhesus-Affen, herangezogen. Primaten-Renin und Human-Renin sind in ihrer Sequenz 20 weitgehend homolog. Durch i.v. Injektion von Furosemid wird eine endogene Renin-Ausschüttung angeregt. Anschließend werden die Testverbindungen verabreicht und ihre Wirkung auf Blutdruck und Herzfrequenz wird gemessen. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind hierbei in einem Dosisbereich von etwa 0,1 - 5 mg/kg i.v. wirksam, bei intraduodenaler Applikation per Gastroskop im Dosisbereich von etwa 1 - 50 mg/kg. Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen der allgemeinen Formel I können 25 als Antihypertensiva sowie zur Behandlung der Herzinsuffizienz verwendet werden.

Zum Gegenstand der Erfindung gehört weiterhin die Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Herstellung von Arzneimitteln zur Bluthochdrucktherapie und der Behandlung der kongestiven Herzinsuffizienz sowie die genannten Arzneimittel.

Pharmazeutische Präparate enthalten eine wirksame Menge des Wirkstoffs der Formel I zusammen mit 30 einem anorganischen oder organischen pharmazeutisch verwendbaren Trägerstoff.

Die Anwendung kann intranasal, intravenös, subkutan, peroral oder intraduodenal erfolgen. Die Dosierung des Wirkstoffs hängt von der Warmblüter-Spezies, dem Körpergewicht, Alter und von der Applikationsart ab.

Die pharmazeutischen Präparate der vorliegenden Erfindung werden in an sich bekannten Lösungs-, 35 Misch-, Granulier- oder Dragierverfahren hergestellt.

Für die orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür üblichen Zusatzstoffen wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmitteln vermischt und durch übliche Methoden in geeignete Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Steckkapseln, wäßrige, alkoholische oder 40 ölige Suspensionen oder wäßrige, alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können z.B. Gummi arabicum, Magnesia, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchsücker, Glucose, Magnesiumstearat, Magnesiumstearat oder Stärke, insbesondere Maisstärke verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- als auch als Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder Lösungsmittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl und Lebertran.

Zur subkutanen oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen oder deren physiologisch verträgliche Salze, gewünschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittler, 45 Emulgatoren oder weitere Hilfsstoffe in Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen gebracht. Als Lösungsmittel kommen z.B. in Frage: Wasser, physiologische Kochsalzlösungen oder Alkohole, z.B. Ethanol, Propandiol oder Glycerin, daneben auch Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannitlösungen, oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

50

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen:

55

5

10

15

20

25

30

Ac	Acetyl
Boc	tert.-Butoxycarbonyl
BuLi	n-Butyllithium
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCI	Desorption Chemical Ionisation
DIP	Diisopropylether
DNP	2,4-Dinitrophenyl
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EE	Essigsäureethylester
EI	Electron Impact
Etoc	Ethoxycarbonyl
FAB	Fast atom bombardment
H	Hexan
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
Iva	Isovaleryl
M	Molekularpeak
MeOH	Methanol
MS	Massenspektrum
MTB	Methyl-tert.-butylether
Nva	Norvalin
Nle	Norleucin
R.T.	Raumtemperatur
Schmp.	Schmelzpunkt
Sdp _{xx}	Siedepunkt bei xx Torr
Thi	β -2-Thienylalanin
THF	Tetrahydrofuran
Z	Benzyloxycarbonyl.

Die sonstigen für Aminosäuren verwendeten Abkürzungen entsprechen dem in der Peptidchemie üblichem Drei-Buchstaben-Code wie er z.B. in Eur. J. Biochem. 138, 9 - 37 (1984) beschrieben ist. Falls nicht ausdrücklich anders angegeben, handelt es sich immer um Aminosäuren der L-Konfiguration.

Die nachstehenden Beispiele dienen zur Erläuterung der vorliegenden Erfindung, ohne daß diese darauf beschränkt wäre.

40 Beispiel 1

[3-tert.-Butylsulfonyl, 2-(2)-thienylmethyl]propionyl-Nva-[1-cyclohexylmethyl,2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl),5-methyl]hexylamid

45

346 mg [3-tert.-Butylsulfonyl,2-(2)-thienylmethyl]propionyl-Nva-OH werden in 40 ml THF gelöst und bei -20° C zunächst 98 μ l N-Methylmorpholin, dann 115 μ l Chlorameisensäureisobutylester zugespritzt. Nach 10 Minuten bei -20° C wird 123 μ l Triethylamin addiert. Das so erhaltene gemischte Anhydrid wird bei -20° C zu einer Lösung von 400 mg [1-Cyclohexylmethyl,2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl),5-methyl]hexylammonium-trifluoracetat in 40 ml THF zugespritzt. Es wird 1 h bei -20° C gerührt und 22 h bei R.T. stehen gelassen. Man verdünnt mit 100 ml MTB, wäscht 2x mit je 30 ml 5 % wäßriger NaHSO₄-Lösung und 2x mit je 30 ml 5 % wäßriger Na₂CO₃-Lösung. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit MTB/DIP = 1:1 erhält man 160 mg der Titelverbindung als farblose Kristalle.

65 R_f (MTB/DIP 1:1) = 0,50 MS (FAB):709 (M + 1)

a) [3-t-Butylsulfonyl,2-(2-thienylmethyl)]propionyl-Nva-OH

490 mg [3-t-Butylsulfonyl,2-(2-thienylmethyl)]propionyl-Nva-OMe werden in 4 ml Methanol gelöst, 0,4 ml H₂O sowie 0,7 ml 2N NaOH zugegeben und 5h bei R.T. gerührt. Mit NaHSO₄-Lösung wird auf pH=2 angesäuert und 3x mit 50 ml EE extrahiert. Anschließend wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Man erhält 470 mg blaßgelbes Harz.

5 R_f (EE) = 0,24 MS (FAB): 390 (M + 1)

b) [3-t-Butylsulfonyl,2-(2-thienylmethyl)]propionyl-Nva-OMe

10 1,5 g [3-t-Butylsulfonyl,2-(2-thienylmethyl)]propionsäure sowie 0,95 g Nva-OMe x HCl werden in 40 ml CH₂Cl₂ gelöst und bei 10°C zunächst 3,8 ml Triethylamin, dann 3,5 ml einer 50 % Lösung von Propanphosphonsäure-Anhydrid in CH₂Cl₂ zugegeben. 20 h wird bei R.T. gerührt, das Solvens im Vakuum entfernt, in 100 ml MTB aufgenommen und mit je 100 ml NaHSO₄-Lösung und NaHCO₃-Lösung gewaschen. Über Na₂SO₄ wird getrocknet, das Solvens im Vakuum entfernt und mit EE/H 1:1 chromatographiert.

15 Man erhält 2 diastereomere Öle, die getrennt weiter verarbeitet werden.

Diastereomer 1 R _f (EE/H 1:1) = 0,30	0,95 g
Diastereomer 2 R _f (EE/H 1:1) = 0,20	0,95 g

20

MS (DCI, für beide Diastereomere gleich): 404 (M + 1)

25 c) [3-t-Butylsulfonyl,2-(2-thienylmethyl)]propionsäure

4,4 g [3-t-Butylsulfonyl,2-(2-thienylmethyl)]propionsäuremethylester werden in 50 ml 5N HCl suspendiert und 2 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wird 3x mit 50 ml EE extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Man erhält 4,0 g der Titelverbindung als blaßgelbes Öl.

30 R_f (MTB) = 0,15 - 0,25 MS (DCI): 291 (M + 1)

d) [3-t-Butylthio,2-(2-thienylmethyl)]propionsäuremethylester

35 8,4 g [3-t-Butylthio,2-(2-thienylmethyl)]propionsäuremethylester werden in 100 ml CH₂Cl₂ gelöst und 10,6 g m-Chlorperbenzoesäure unter Eiskühlung portionsweise zugegeben. 1 h wird bei R.T. gerührt, anschließend zunächst mit 100 ml 10 % Na₂SO₃, dann mit 100 ml NaHCO₃ gewaschen. Über Na₂SO₄ wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Man erhält 7,2 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

40 R_f (MTB) = 0,56 MS (DCI): 305 (M + 1)

e) [3-t-Butylthio,2-(2-thienylmethyl)]propionsäuremethylester

45 6,1 ml t-Butylmercaptan werden in 100 ml MeOH (wasserfrei) gelöst und unter Argon 130 mg NaH zugegeben. Anschließend werden 7,6 g 2-(2-Thienylmethyl)acrylsäure-methylester zugetropft und 4 h bei R.T. gerührt. Das Solvens wird im Vakuum entfernt, in 100 ml MTB aufgenommen und mit 100 ml 5 % NaHSO₄-Lösung gewaschen. Über Na₂SO₄ wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Man erhält 10,4 g der Titelverbindung als blaßgelbe Flüssigkeit, die ohne Reinigung und Charakterisierung weiter eingesetzt wird.

50 R_f (DIP/H 1:5) = 0,31

f) 2-(2-Thienylmethyl)acrylsäure-methylester

55 11,8 g 2-Thienylmethylmalonsäure-monomethylester, 5,8 ml Diethylamin und 5,0 ml 36 % wäßrige Formaldehyd-Lösung werden bei R.T. unter Argon 1 h gerührt. Das Wasser wird anschließend im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographiert. Man erhält 7,6 g der Titelverbindung als farblos Flüssigkeit. R_f (MTB/H 1:5) = 0,49

g) 2-Thienylmethylmalonsäure-monomethylester

20,1 g 2-Thienylmethylmalonsäure-dimethylester werden in 300 ml MeOH gelöst und 5,0 g KOH zugegeben. Bei R.T. wird 7 h gerührt, das Solvens im Vakuum entfernt und mit je 100 ml 5 % Na₂CO₃-Lösung und EE aufgenommen. Anschließend wird die wäßrige Phase auf pH=2 angesäuert und 3 x mit je 100 ml EE extrahiert. Über Na₂SO₄ wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Man erhält 16,0 g der Titelverbindung als blaßgelbes Öl.

R_f (EE/MeOH 6:1) = 0,3 - 0,4

10

h) 2-Thienylmethylmalonsäure-dimethylester

87,8 g Malonsäuredimethylester und 41,0 g Kalium-t-butylat werden unter Eiskühlung in 1,1 l THF (wasserfrei) gelöst und unter Argon 44,1 g 2-Thienylmethylchlorid in 500 ml THF zugetropft. 3 h wird bei R.T. gerührt, das KCl abfiltriert, das Solvens im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographiert. Man erhält 33,8 g der Titelverbindung (I) als farbloses Öl neben 8,8 g Bis-(2-Thienylmethyl)-malonsäuredimethylester (II)

R_f (I) (Toluol/DIP 20:1) = 0,35

R_f (II) (Toluol/DIP 20:1) = 0,44

20

g) 2-Thienylmethylchlorid

252 g Thiophen werden in 128 ml konzentrierter wäßriger HCl suspendiert und bei 0 °C 1 h lang HCl-Gas eingeleitet. Anschließend werden ohne Unterbrechung des HCl-Stromes 255 ml 35 % wäßrige Formaldehydlösung zugetropft und weitere 15 Minuten bei 0 °C gerührt. Nach Abtrennung der organischen Phase wird die wäßrige Phase noch 2x mit 600 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Anschließend wird 2x mit 600 ml gesättigter wäßriger Na₂CO₃ gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, das Solvens im Vakuum entfernt und destilliert. Man erhält 174 g der Titelverbindung als farblose Flüssigkeit.

Sdp₂₂ = 81 - 84 °C

h) [1-Cyclohexylmethyl,2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl),5-methyl]hexylammonium-trifluoracetat

520 mg Z-[1-Cyclohexylmethyl,2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl),5-methyl]hexylamin und 95 µl Trifluoressigsäure werden in 10 ml EtOH gelöst, mit 105 mg Pd/C versetzt und 2,5 h bei R.T. unter 1 bar Druck hydriert. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Solvens im Vakuum entfernt. Man erhält 400 mg der Titelverbindung als farbloses Öl, das ohne Reinigung weiter eingesetzt wird.

MS (DCI) : 338 (M + 1)

40

i) Z-[1-Cyclohexylmethyl,2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl),5-methyl]hexylamin

6,5 g Z-(1-Cyclohexylmethyl,5-methyl)-hex-2-en-amin werden in 190 ml THF unter Argon gelöst. Bei 0 °C wird 5,7 ml BH₃.S(CH₃)₂ zugetropft und 1 h bei R.T. gerührt. Anschließend wird langsam Wasser zugetropft bis die Wasserstoffentwicklung beendet ist. Das Solvens wird im Vakuum entfernt und 2x mit je 100 ml Toluol nachrotiert. Der Rückstand wird in 120 ml CH₂Cl₂ gelöst und 11,2 g Pinakol zugegeben. 4 h wird am Wasserabscheider gekocht, das CH₂Cl₂ im Vakuum entfernt und an Kieselgel mit EE/n-Hexan = 1:8 chromatographiert. Man erhält 4,7 g der Titelverbindung als Diastereomerenmischung, das durch erneute Chromatographie getrennt werden kann.

R_f (EE/n-Hexan = 1:8) = 0,25 0,22 MS (DCI) : 472 (M + 1)

50

k) Z-(1-Cyclohexylmethyl,5-methyl)-hex-2-en-amin

13,1 g (Isopentyl, triphenyl)phosphoniumbromid werden in 280 ml THF suspendiert und mit 3,2 g Kalium-t rt-Butylat versetzt. 2,5 h wird bei R.T. gerührt, dann auf 0 °C gekühlt und 8,3 g Z-(2(S)-Cyclohexylmethyl)-aminoacetaldehyd in 100 ml THF zugetropft. 1 h wird bei R.T. gerührt, mit 200 ml MTB

versetzt und 2x mit je 50 ml 5 % wäßriger NaHSO_4 -Lösung und 2x mit je 50 ml 5 % wäßriger NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Nach Chromatographie an Kieselgel erhält man 6,5 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

R_f (EE/n-Hexan = 1:8) = 0,28 MS (DCI) : 344 (M + 1)

5 Beispiele 2 und 3 wurden analog Beispiel 1 synthetisiert:

Beispiel 2

10 [2-(S)-Benzyl,3-tert.-butylsulfonyl]propionyl-Nva-[1-cyclohexylmethyl,2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl),5-methyl]hexylamid

R_f (MTB/DIP 1:1) = 0,52 MS (FAB) : 703 (M + 1)

Beispiel 3

20 [3-tert.-Butylsulfonyl,2-(1-naphthylmethyl)]propionyl-Val-[1-cyclohexylmethyl,2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl),2-cyclopentyl]methylanilid

R_f (MTB/DIP 1:1) = 0,42 MS (FAB) : 751 (M + 1)

Beispiel 4

25 Boc-Phe-His-[1-Cyclohexylmethyl,2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl),5-methyl]hexylamid

300 mg Boc-Phe-His(DNP)-[1-Cyclohexylmethyl,2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl),5-methyl]hexylamid werden in 5 ml Acetonitril gelöst und mit 281 μl Thiophenol versetzt. 3 h wird bei R.T. gerührt, das Solvens i. Vak. entfernt und an Kieselgel mit MeOH/EE 1:20 chromatographiert. Man erhält 130 mg der Titelverbindung als farbloses amorphes Pulver.

R_f (EE/MeOH 20:1) = 0,35 MS (FAB) : 722 (M + 1)

35 a) Boc-Phe-His(DNP)-[1-Cyclohexylmethyl,2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl),5-methyl]hexylamid

Die Titelverbindung wurde analog Beispiel 1 synthetisiert.

R_f (MTB) = 0,27 MS (FAB) : 872 (M + 1)

40 Beispiel 5 wurde analog Beispiel 4 synthetisiert:

Beispiel 5

45 [2-(S)-Benzyl,3-tert.-butylsulfonyl]propionyl-His-[1-cyclohexylmethyl,2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl),5-methyl]hexylamid

R_f (EE/MeOH 10:1) = 0,20 MS (FAB) : 741 (M + 1)

Beispiel 6

55 [2-(S)-Benzyl,3-tert.-butylsulfonyl]propionyl-His-[1-cyclohexylmethyl,2-dihydroxyboryl,5-methyl]hexylamid

217 mg der Titelverbindung des Beispiels 5 und 220 μl Titanisopropoxid werden in 100 ml n-Propanol gelöst und 8 h gekocht an einem Soxhlet-Extraktor, der mit Molekularsieb 0,3 nm gefüllt ist. Di Reaktionslösung wird auf 100 ml ges. NaHCO_3 -Lösung gegossen, das TiO_2 abfiltriert, 3 mal mit 50 ml EE

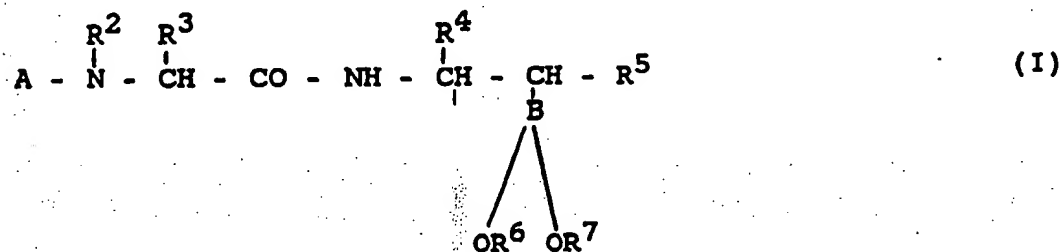
extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Solvens wird i. Vak. entfernt und an Kieselg I mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1 chromatographiert. Man erhält 43 mg der Titelverbindung als weißes amorphes Pulver. R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1) = 0,28 MS (FAB) : 659 (M+1)

5

Ansprüche

1. Verbindung der Formel I

10



15

20

in welcher
A einen Rest der Formeln II, III oder IV bedeutet

25



30



35



40

worin

45 R^1 a) Wasserstoff, $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ -Alkyl, das gegebenenfalls ein-oder zweifach ungesättigt ist und das gegebenenfalls durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ -Alkoxy, Carbamoyl, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -Alkanoyloxy, Carboxy, $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ -Alkoxycarbonyl, F, Cl, Br, I, Amino, Amidino, das gegebenenfalls durch einen, zwei oder drei $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -Alkylreste substituiert sein kann, Guanidino, das gegebenenfalls durch einen, zwei, drei oder vier $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -Alkylreste substituiert sein kann, $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ -Alkylamino, Di- $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ -alkylamino, $(\text{C}_1\text{-C}_5)$ -Alkoxycarbonylamino, $(\text{C}_7\text{-C}_{15})$ -Aralkoxycarbonylamino und 9-Fluorenylmethoxycarbonylamino substituiert ist; mono-, bi- oder tricyclisches $(\text{C}_3\text{-C}_{18})$ -Cycloalkyl, $(\text{C}_3\text{-C}_{18})$ -Cycloalkyl- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl oder $(\text{C}_6\text{-C}_{14})$ -Aryl, wobei der Cycloalkylteil gegebenenfalls durch $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl substituiert ist und Aryl gegebenenfalls durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe F, Cl, Br, I, Hydroxy, $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ -Alkoxy, $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ -Alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ -Alkoxycarbonyl, Amino und Trifluormethyl substituiert ist; $(\text{C}_6\text{-C}_{14})$ -Aryl- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl, worin der Arylteil gegebenenfalls durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe F, Cl, Br, I, Hydroxy, $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ -Alkoxy, $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ -Alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ -Alkoxycarbonyl, Amino, $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ -Alkylamino, Di- $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ -alkylamino, Carboxy, Carboxymethoxy, Amino- $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ -alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ -Alkylamino- $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ -alkyl, Di- $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ -alkylamino- $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ -alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ -Alkoxycarbonylmethoxy, Carbamoyl, Sulfamoyl, $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ -Alkoxysulfonyl, Sulfo- und Guanidino- $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -alkyl substituiert ist; oder für den Rest

50

55

- eines 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen oder 9- oder 10-gliedrigen bicyclischen teilweise oder vollständig hydrierten Heteroaromaten, mit mindestens 1 C-Atom, 1 - 4 N-Atomen und/oder 1 - 2 S-Atomen und/oder 1 - 2 O-Atomen als Ringglieder steht, und der gegebenenfalls wie (C₆-C₁₄)-Aryl unter a₁) definiert, mono-, di- oder trisubstituiert ist, bedeutet
- 5 oder
a₂) einen Rest der Formel V bedeutet
R¹ - W, (V)
worin R¹ wie R¹ unter a₁) definiert ist und W für
-CO-, -O-CO-, -SO₂-, -SO-, -NH-SO₂-, -NH-CO-, -CH(OH)- oder -N(OH)- steht;
- 10 R² Wasserstoff oder (C₁-C₈)-Alkyl bedeutet, oder zusammen mit R³ und den diese tragenden Atomen ein mono- oder bicyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes Ringsystem mit 5-12 Ringgliedern bildet; R³ und R⁸ unabhängig voneinander wie R¹ und a₁) definiert sind oder zusammen mit R² bzw. mit R⁹ und den diese tragenden Atomen Ringsysteme mit 5-12 Ringgliedern bilden wie oben definiert;
- 15 R⁴ (C₃-C₁₂)-Alkyl, mono-, bi- oder tricyclisches (C₃-C₁₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₈)-Cycloalkylmethyl, (C₃-C₁₈)-Cycloalkylethyl, wobei der Cycloalkylteil gegebenenfalls durch (C₁-C₆)-Alkyl substituiert ist; Dithiolanyl; (C₆-C₁₄)-Arylmethyl; Dithiolanylmethyl; Dithiolanylethyl; Dithianyl; Dithianylmethyl oder Dithianylethyl bedeutet; R⁵ Wasserstoff; Azido; Azido-(C₁-C₄)-alkyl; (C₁-C₁₂)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Azido oder Hydroxy und Azido substituiert sein kann; (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl; (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl; C₃-C₁₂-
- 20 Cycloalkylsulfonyl-(C₁-C₆)-alkyl; (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl-(C₁-C₆)-alkyl; (C₆-C₁₄)-Aryl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl, wobei Aryl auch für den Rest eines 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen oder 9- oder 10-gliedrigen bicyclischen Heteroaromaten mit mindestens 1 C-Atom, 1-4 N-Atomen und/oder 1-2 S-Atomen und/oder 1-2 O-Atomen als Ringglieder stehen kann, der auch teilweise oder vollständig hydriert sein kann, ebenfalls ist es möglich daß Aryl und Heteroaryl wie unter a₁) definiert substituiert sein kann,
- 25 R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten; oder zusammen mit dem Boratom und Sauerstoffatomen ein mono-, bi- oder tricyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes, mono-, di-, tri- oder tetra-(C₁-C₆)-alkyliertes oder -phenyliertes Ringsystem mit 5-18 Ringgliedern, das außer dem Boratom, den Sauerstoffatomen und dem/den Kohlenstoffatom(en) noch ein -O- Glied, ein -NR¹³-Glied oder ein -CR¹⁴R¹⁵-Glied enthalten kann, bilden;
- 30 R⁹ für Wasserstoff oder (C₁-C₈)-Alkyl steht, oder zusammen mit R⁸ und den diese tragenden Atomen ein mono- oder bicyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes Ringsystem mit 5-12 Ringgliedern bildet; R¹⁰ Wasserstoff oder (C₁-C₈)-Alkyl ist, oder zusammen mit R¹ oder R⁸ und den diese tragenden Atomen ein mono- oder bicyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes Ringsystem mit 5-12 Ringgliedern bildet, das außer Kohlenstoff noch 1 Schwefelatom enthalten kann, welches gegebenenfalls zum Sulfoxid
- 35 oder Sulfon oxidiert sein kann;
R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff, Hydroxy oder (C₆-C₁₄)-Aryl bedeuten, wobei Aryl gegebenenfalls durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe F, Cl, Br, I, Hydroxy, (C₁-C₇)-Alkoxy, (C₁-C₇)-Alkyl, (C₁-C₇)-Alkoxy-carbonyl, Amino, (C₁-C₇)-Alkylamino, Di-(C₁-C₇)-alkylamino, Carboxy, Carboxymethoxy, Amino-(C₁-C₇)-alkyl, (C₁-C₇)-Alkylamino-(C₁-C₇)-alkyl, Di-(C₁-C₇)-alkylamino-(
- 40 C₁-C₇)-alkyl, (C₁-C₇)-Alkoxy-carbonylmethoxy, Carbamoyl, Sulfamoyl, (C₁-C₇)-Alkoxy-sulfonyl, Sulfo- und Guanidino-(C₁-C₈)-alkyl substituiert ist; oder für den Rest eines 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen oder 9- oder 10-gliedrigen bicyclischen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig hydrierten Heteroaromaten, mit mindestens 1 C-Atom, 1 - 4 N-Atomen und/oder 1 - 2 S-Atomen und/oder 1 - 2 O-Atomen als Ringglieder stehen, der gegebenenfalls wie oben (C₆-C₁₄)-Aryl mono- oder disubstituiert ist,
- 45 n und m unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3 und 4 sein können,
R¹³ Wasserstoff oder (C₁-C₁₂)-Alkyl, das gegebenenfalls ein- bis zweifach ungesättigt ist und das gegebenenfalls durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, (C₁-C₇)-Alkoxy, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₇)-alkylamino substituiert ist, bedeutet,
R¹⁴ und R¹⁵ unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl, (3-
- 50 Hydroxysulfonyl, 2-hydroxypropyl)amino, (2-Hydroxysulfonylethyl)amino, (2-Hydroxysulfonylpropyl)amino, (Carboxymethyl)amino, Bis(2-hydroxyethyl)amino bedeuten
sowie deren physiologisch verträgliche Salze.
2. Verbindung der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
R¹ Wasserstoff bedeutet oder für (C₁-C₁₀)-Alkyl;
55 Cyclopentyl; Cyclohexyl; Cyclopentyl-(C₁-C₁₀)-alkyl; Cyclohexyl-(C₁-C₁₀)-alkyl; gegebenenfalls substituier-
tes Phenyl-(C₁-C₈)-alkyl; 2-Pyridyl-(C₁-C₈)-alkyl; 3-Pyridyl-(C₁-C₈)-alkyl; 4-Pyridyl-(C₁-C₈)-alkyl; H₂N-(C₁-
C₁₀)-Alkyl; HO-(C₁-C₁₀)-Alkyl; (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl; (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl-(C₁-C₁₀)-alkyl; (C₁-C₈)-
Alkylsulfonyl; (C₁-C₈)-Alkylsulfinyl; (C₁-C₈)-Hydroxyalkylsulfonyl; (C₁-C₈)-Hydroxyalkylsulfinyl; Hydroxy-(C₁-

- (C₁₀)-alkanoyl; (C₁-C₈)-Alkanoyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl; (C₁-C₁₁)-Alkanoyl; gegebenenfalls geschützt s Amino-(C₁-C₁₁)-alkanoyl; Di-(C₁-C₇)-alkylamino-(C₂-C₁₁)-alkanoyl; Piperidino-4-carbonyl; Morpholino-4-carbonyl; (C₃-C₉)-Cycloalkylcarbonyl; (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₂-C₁₁)-alkanoyl; 2-Pyridyl-(C₁-C₈)-alkanoyl; 3-Pyridyl-(C₁-C₈)-alkanoyl; 4-Pyridyl-(C₁-C₈)-alkanoyl; gegebenenfalls durch Halogen, (C₁-C₇)-Alkyl, (C₁-C₇)-Alkoxy oder (C₁-C₇)-Alkoxy-carbonyl substituiertes Benzoyl; Pyrrol-2-carbonyl, Pyridyl-3-carbonyl; Benzolsulfonyl; (C₁-C₁₀)-Alkoxy-carbonyl; substituiertes (C₁-C₁₀)-Alkoxy-carbonyl; (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxy-carbonyl steht, oder gemeinsam mit R¹⁰ ein mono- oder bicyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes Ringsystem mit 5-12 Ringgliedern, das außer Kohlenstoff noch 1 Schwefelatom enthalten kann, welches gegebenenfalls zum Sulfoxid oder Sulfon oxydiert sein kann,
- 10 R² Wasserstoff, Methyl oder Ethyl ist oder zusammen mit R³ und den diese tragenden Atomen Pyrrolidin oder Piperidin bildet, die jeweils noch mit Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl anneliert sein können, R³ und R⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff;
- (C₁-C₁₀)-Alkyl, daß gegebenenfalls ein- oder zweifach ungesättigt ist und das gegebenenfalls durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, (C₁-C₇)-Alkoxy, (C₁-C₇)-Alkanoyloxy, Carboxy, (C₁-C₇)-Alkoxy-carbonyl, Cl, Br, Amino, Amidino, Guanidino, Carbamoyl, (C₁-C₅)-Alkoxy-carbonylamino, (C₆-C₁₅)-Aralkoxy-carbonylamino und 9-Fluorenylmethoxy-carbonylamino substituiert ist; (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₃)-alkyl, mono- oder bicyclisches (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₃)-Alkyl, das gegebenenfalls durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe F, Cl, Br, I, Hydroxy, (C₁-C₇)-Alkoxy, (C₁-C₇)-Alkyl, (C₁-C₇)-Alkoxy-carbonyl, Amino und Trifluormethyl substituiert ist, bedeutet oder für (C₁-C₃)-
- 20 Alkyl, substituiert mit dem Rest eines 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen oder 9- oder 10-gliedrigen bicyclischen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig hydrierten Heteroatomen, mit mindestens 1 C-Atom, 1 - 4 N-Atomen und/oder 1 - 2 S-Atomen und/oder 1 - 2 O-Atomen als Ringglieder, der gegebenenfalls wie in Anspruch 1 für den Arylteil beschrieben mono- oder disubstituiert ist stehen, oder zusammen mit R² bzw. R⁹ Ringsysteme, wie vorstehend unter R² beschrieben, bilden;
- 25 R⁴ (C₃-C₁₂)-Alkyl; mono- bi- oder tricyclisches (C₃-C₁₈)-Cycloalkyl oder (C₃-C₁₈)-Cycloalkylmethyl, wobei der Cycloalkylteil gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist; (C₆-C₁₄)-Arylmethyl; Dithiolanyl; Dithiolanylmethyl; Dithiyl und Dithiylmethyl ist;
- R⁵ für Wasserstoff, Azido, Azido-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₁₂)-Alkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, (2-Pyridyl)-(C₁-C₄)-alkyl, (3-Pyridyl)-(C₁-C₄)-alkyl, (4-Pyridyl)-(C₁-C₄)-alkyl, Imidazol-2-yl, Imidazol-1-yl, Imidazol-4-yl, (Imidazol-2-yl)-(C₁-C₄)-alkyl, (Imidazol-1-yl)-(C₁-C₄)-alkyl, (Imidazol-4-yl)-(C₁-C₄)-alkyl, [1-(C₁-C₆)-Alkylimidazol-2-yl]-(C₁-C₄)-alkyl, (Imidazol-2-yl)-(C₁-C₄)-alkyl, [1-(C₁-C₆)-Alkylimidazol-2-yl]-(C₁-C₄)-alkyl steht;
- 30 R⁵ und R⁷ unabhängig voneinander Wasserstoff sind oder zusammen mit dem Boratom und den Sauerstoffatomen ein mono-, bi- oder tricyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes mono-, di-, tri- oder tetraalkyliertes oder -phenyliertes Ringsystem mit 5-18 Ringgliedern bilden, das außer dem Boratom, den Sauerstoffatomen und dem (den) Kohlenstoffatom(en) noch ein -O-Glied, ein -NR¹³-Glied oder ein -CR¹⁴R¹⁵-Glied enthalten kann;
- R⁹ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl ist oder zusammen mit R⁸ und den diese tragenden Atomen Pyrrolidin oder Piperidin bilden, die jeweils zusätzlich mit Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl anneliert sein können;
- 40 R¹⁰ Wasserstoff oder Methyl ist, oder gemeinsam mit R¹ oder R⁸ und den diese tragenden Atomen ein mono- oder bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes Ringsystem mit 5-12 Ringgliedern bilden, das außer Kohlenstoff noch 1 Schwefelatom enthalten kann, welches gegebenenfalls zum Sulfoxid oder Sulfon oxidiert sein kann,
- R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff, Hydroxy, Phenyl, 2- oder 3-Thienyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 1-, 2- oder 4-Imidazolyl, 1- oder 2-Naphthyl; 2- oder 3-Benzo[b]thienyl sind;
- 45 n und m unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3 und 4 bedeuten;
- R¹³ Wasserstoff, oder (C₁-C₁₂)-Alkyl ist,
- R¹⁴ und R¹⁵ unabhängig voneinander Wasserstoff, Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl, (3-Hydroxysulfonyl, 2-hydroxypropyl)amino, (2-Hydroxysulfonyl)ethylamino, (2-Hydroxysulfonylpropyl)amino, (Carboxymethyl)-amino, Bis(2-hydroxyethyl)amino bedeuten,
- 50 sowie deren verträgliche Salze.

3. Verbindung der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß

- R¹ (C₁-C₈)-Alkylsulfonyl; (C₁-C₈)-Alkylsulfinyl; (C₁-C₈)-Hydroxyalkylsulfonyl; Hydroxy-(C₁-C₁₀)-alkanoyl; (C₁-C₈)-Alkanoyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl; (C₁-C₁₁)-Alkanoyl; Amino-(C₁-C₁₁)-alkanoyl; Di-(C₁-C₇)-alkylamino-(C₂-C₁₁)-alkanoyl; Piperidino-4-carbonyl; Morpholino-4-carbonyl; (C₃-C₉)-Cycloalkylcarbonyl; (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₂-C₁₁)-alkanoyl; 2-Pyridyl-(C₁-C₈)-alkanoyl; 3-Pyridyl-(C₁-C₈)-alkanoyl; 4-Pyridyl-(C₁-C₈)-alkanoyl; gegebenenfalls durch Halogen, (C₁-C₇)-Alkyl, (C₁-C₇)-Alkoxy oder (C₁-C₇)-Alkoxy-carbonyl substituiertes Benzoyl; Pyrrol-2-carbonyl; Pyridyl-3-carbonyl; Benzolsulfonyl; (C₁-C₁₀)-Alkoxy-carbonyl; substituiertes (C₁-C₁₀)-Alkoxy-car-
- 55

bonyl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl bed. utet,

R² Wasserstoff oder Methyl bedeutet, oder gem. insam mit R³ und d. r. dies. Reste tragend n. -N-CH-Gruppe ein Tetrahydroisochinolin oder Azabicyclooctan-Gerüst bildet,

R³ und R⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl, n-Propyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.

5 Butyl, 3-Guanidinopropyl, Carbamoylmethyl, 2-Carbamoylethyl, Carboxymethyl, 2-Carboxyethyl, Mercapto-
methyl, 2-(Methylthio)ethyl, (1-Mercapto,1-methyl)ethyl, Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, Amino, Aminome-
thyl, 2-Aminoethyl, 3-Aminopropyl, 4-Aminobutyl, N,N-Dimethylamino, Cyclohexylmethyl, Imidazol-4-yl-me-
thyl, Benzyl, 2-Methylbenzyl, 3-Methylbenzyl, Indol-3-yl-methyl, 4-Hydroxybenzyl, 4-Methoxybenzyl, 3,4-
10 Dihydroxybenzyl, 3,4-Dimethoxybenzyl, (Benzodioxolan-5-yl)methyl, 2-Thienyl, 2-Thienylmethyl, 2-(2-Thie-
nyl)ethyl, 3-Thienyl, 3-Thienylmethyl, 2-(3-Thienyl)ethyl, 4-Chlorbenzyl, 2-(Methylsulfinyl)ethyl, 2-
(Methylsulfonyl)ethyl, 2-Pyridylmethyl, 3-Pyridylmethyl, 4-Pyridylmethyl, Cyclohexyl, (1-Methyl-imidazol-4-
yl)methyl, (3-Methyl-imidazol-4-yl)methyl, Phenyl, 1-Naphthylmethyl, 2-Naphthylmethyl, 2-Phenylethyl, 2-
Thiazolylmethyl, 4-Thiazolylmethyl, 3-Pyrazolylmethyl, 4-Pyrimidinylmethyl, Indol-2-yl-methyl, 2-Benzo[b]-
thienylmethyl, 3-Benzo[b]thienylmethyl, 2-Furylmethyl sind

15 oder mit R² bzw. R¹⁹ Ringsysteme wie vorstehend unter R² definiert, bilden,

R⁴ (C₃-C₁₂)-Alkyl; mono- oder bicyclisches (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl oder (C₃-C₁₂)-Cycloalkylmethyl, wobei der
Cycloalkylteil gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist; (C₆-C₁₀)-Arylmethyl; Dithiolanyl; Dithiolan-
ylmethyl; Dithianyl und Dithianylmethyl ist,

20 R⁵ Wasserstoff, Azido, Azidomethyl, 2-Azidoethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-
(C₁-C₃)-alkyl, 3-(2-Pyridyl)-propyl, 3-(3-Pyridyl)-propyl, Imidazol-2-yl, Imidazol-1-yl, Imidazol-4-yl, 3-(4-Pyri-
dy)-propyl, (Imidazol-2-yl)-propyl, (Imidazol-1-yl)-propyl, (Imidazol-4-yl)-propyl, [1-(C₁-C₄)-Alkylimidazol-2-
yl]-propyl, (Imidazolin-2-yl)-propyl ist,

R⁶ und R⁷ wie in Anspruch 2 definiert sind,

25 R⁹ Wasserstoff oder Methyl bedeutet, oder zusammen mit R⁸ und der diese Reste tragenden -N-CH-
Gruppe ein Tetrahydroisochinolin- oder Azabicyclooctan-Gerüst bildet,

R¹⁰ Wasserstoff bedeutet oder zusammen mit R¹ und den diese tragenden Atomen ein mono- oder
bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes Ringsystem mit 5-12 Ringgliedern bildet, das außer
Kohlenstoff noch 1 Schwefelatom enthält, welches besonders bevorzugt zum Sulfon oxydiert ist, oder
zusammen mit R⁸ und den diese tragenden Atomen ein Thiochromansystem bildet, dessen Schwefelatom
30 besonders bevorzugt zum Sulfon oxydiert ist,

R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff, Hydroxy, Phenyl, 2-Thienyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 1- oder
2-Imidazolyl, 1-Naphthyl, 2- oder 3-Benzo[b]thienyl sind,

n und m unabhängig voneinander 0, 1 oder 2 sind,

R¹³ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl ist,

35 R¹⁴ und R¹⁵ wie in Anspruch 2 definiert sind, sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

4. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprü-
che 1 - 3, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Fragment mit endständiger Carboxylgruppe oder dessen
reaktives Derivat mit einem entsprechenden Fragment mit freier Aminogruppe kuppelt, gegebenenfalls zum
Schutz weiterer funktioneller Gruppen (eine) temporär eingeführte Schutzgruppe(n) abspaltet und die so
40 erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ihr physiologisch verträgliches Salz überführt.

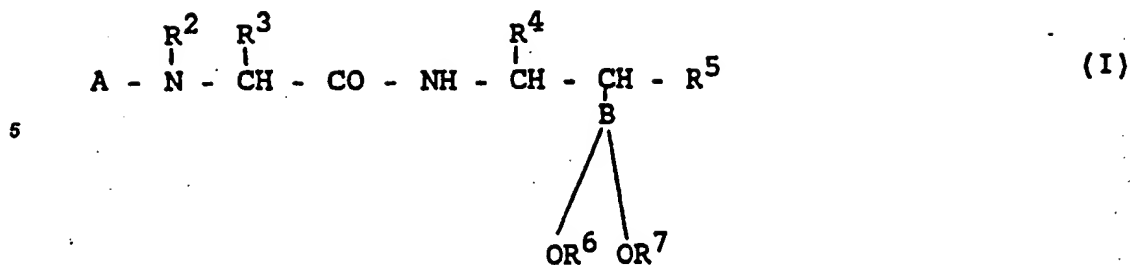
5. Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 3 zur Anwendung als
Heilmittel.

6. Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 3 zur Anwendung als
Heilmittel bei der Behandlung des Bluthochdrucks.

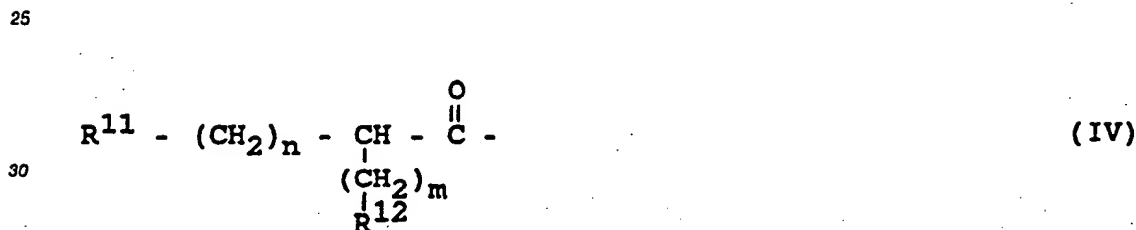
45 7. Pharmazeutisches Mittel enthaltend eine Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der
Ansprüche 1 - 3.

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten: ES, GR

50 1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I



In welcher
A einen Rest der Formeln II, III oder IV bedeutet



worin

35 R¹ a₁) Wasserstoff, (C₁-C₁₂)-Alkyl, das gegebenenfalls ein- oder zweifach ungesättigt ist und das gegebenenfalls durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, (C₁-C₇)-Alkoxy, Carbamoyl, (C₁-C₈)-Alkanoyloxy, Carboxy, (C₁-C₇)-Alkoxycarbonyl, F, Cl, Br, I, Amino, Amidino, das gegebenenfalls durch einen, zwei oder drei (C₁-C₈)-Alkylreste substituiert sein kann, Guanidino, das gegebenenfalls durch einen, zwei, drei oder vier (C₁-C₈)-Alkylreste substituiert sein kann, (C₁-C₇)-Alkylamino, Di-(C₁-C₇)-alkylamino, (C₁-C₅)-Alkoxycarbonylamino, (C₇-C₁₅)-Aralkoxycarbonylamino und 9-Fluorenylmethoxycarbonylamino substituiert ist; mono-, bi- oder tricyclisches (C₃-C₁₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl oder (C₆-C₁₄)-Aryl, wobei der Cycloalkylteil gegebenenfalls durch (C₁-C₆)-Alkyl substituiert ist und Aryl gegebenenfalls durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe F, Cl, Br, I, Hydroxy, (C₁-C₇)-Alkoxy, (C₁-C₇)-Alkyl, (C₁-C₇)-Alkoxycarbonyl, Amino und Trifluormethyl substituiert ist;
45 (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl, worin der Arylteil gegebenenfalls durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe F, Cl, Br, I, Hydroxy, (C₁-C₇)-Alkoxy, (C₁-C₇)-Alkyl, (C₁-C₇)-Alkoxycarbonyl, Amino, (C₁-C₇)-Alkylamino, Di-(C₁-C₇)-alkylamino, Carboxy, Carboxymethoxy, Amino-(C₁-C₇)-alkyl, (C₁-C₇)-Alkylamino-(C₁-C₇)-alkyl, Di-(C₁-C₇)-alkylamino-(C₁-C₇)-alkyl, (C₁-C₇)-Alkoxycarbonylmethoxy, Carbamoyl, Sulfamoyl, (C₁-C₇)-Alkoxysulfonyl, Sulfo- und Guanidino-(C₁-C₈)-alkyl substituiert ist; oder für den Rest
50 eines 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen oder 9- oder 10-gliedrigen bicyclischen teilweise oder vollständig hydrierten Heteroaromaten, mit mindestens 1 C-Atom, 1 - 4 N-Atomen und/oder 1 - 2 S-Atomen und/oder 1 - 2 O-Atomen als Ringglieder steht, und der gegebenenfalls wie (C₆-C₁₄)-Aryl unter a₁) definiert, mono-, di- oder trisubstituiert ist, bedeutet
oder

55 a₂) einen Rest der Formel V bedeutet t

 $R^1 - W, (M)$

worin R^1 wie R^1 unter a_1) definiert ist und W für

-CO-, -O-CO-, -SO₂-, -SO-, -NH-SO₂-, -NH-CO-, -CH(OH)- oder -N(OH)- steht:

- R² Wasserstoff oder (C₁-C₈)-Alkyl bedeutet, oder zusammen mit R³ und den diese tragenden Atomen ein mono- oder bicyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes Ringsystem mit 5-12 Ringgliedern bildet; R³ und R⁴ unabhängig voneinander wie R¹ und a₁) definiert sind oder zusammen mit R² bzw. mit R³ und den diese tragenden Atomen Ringsystem mit 5-12 Ringgliedern bilden wie oben definiert;
- R⁴ (C₃-C₁₂)-Alkyl, mono-, bi- oder tricyclisches (C₃-C₁₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₈)-Cycloalkylmethyl, (C₃-C₁₈)-Cycloalkylethyl, wobei der Cycloalkylteil gegebenenfalls durch (C₁-C₆)-Alkyl substituiert ist; Dithiolanyl; (C₆-C₁₄)-Arylmethyl; Dithiolanylmethyl; Dithiolanylethyl; Dithianyl; Dithianylmethyl oder Dithianylethyl bedeutet;
- R⁵ Wasserstoff; Azido; Azido-(C₁-C₄)-alkyl; (C₁-C₁₂)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Azido oder Hydroxy und Azido substituiert sein kann; (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl; (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl; (C₃-C₁₂)-Cycloalkylsulfonyl- (C₁-C₆)-alkyl; (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl-(C₁-C₆)-alkyl; (C₆-C₁₄)-Aryl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl, wobei Aryl auch für den Rest eines 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen oder 9- oder 10-gliedrigen bicyclischen Heteraromaten mit mindestens 1 C-Atom, 1-4 N-Atomen und/oder 1-2 S-Atomen und/oder 1-2 O-Atomen als Ringglieder stehen kann, der auch teilweise oder vollständig hydriert sein kann, ebenfalls ist es möglich, daß Aryl und Heteroaryl wie unter a₁) definiert substituiert sein kann,
- R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten; oder zusammen mit dem Boratom und den Sauerstoffatomen ein mono-, bi- oder tricyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes, mono-, di-, tri- oder tetra-(C₁-C₆)-alkyliertes oder -phenyliertes Ringsystem mit 5-18 Ringgliedern, das außer dem Boratom, den Sauerstoffatomen und dem/den Kohlenstoffatom(en) noch ein -O- Glied, ein -NR¹³-Glied oder ein -CR¹⁴R¹⁵-Glied enthalten kann, bilden;
- R⁸ für Wasserstoff oder (C₁-C₈)-Alkyl steht, oder zusammen mit R⁸ und den diese tragenden Atomen ein mono- oder bicyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes Ringsystem mit 5-12 Ringgliedern bildet; R¹⁰ Wasserstoff oder (C₁-C₈)-Alkyl ist, oder zusammen mit R¹ oder R⁸ und den diese tragenden Atomen ein mono- oder bicyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes Ringsystem mit 5-12 Ringgliedern bildet, das außer Kohlenstoff noch 1 Schwefelatom enthalten kann, welches gegebenenfalls zum Sulfoxid oder Sulfon oxidiert sein kann;
- R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff, Hydroxy oder (C₆-C₁₄)-Aryl bedeuten, wobei Aryl gegebenenfalls durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe F, Cl, Br, I, Hydroxy, (C₁-C₇)-Alkoxy, (C₁-C₇)-Alkyl, (C₁-C₇)-Alkoxycarbonyl, Amino, (C₁-C₇)-Alkylamino, Di-(C₁-C₇)-alkylamino, Carboxy, Carboxymethoxy, Amino- (C₁-C₇)-alkyl, (C₁-C₇)-Alkylamino-(C₁-C₇)-alkyl, Di-(C₁-C₇)-alkylamino-(C₁-C₇)-alkyl, (C₁-C₇)-Alkoxycarbonylmethoxy, Carbamoyl, Sulfamoyl, (C₁-C₇)-Alkoxysulfonyl, Sulfo- und Guanidino-(C₁-C₈)-alkyl substituiert ist; oder für den Rest eines 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen oder 9- oder 10-gliedrigen bicyclischen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig hydrierten Heteroaromaten, mit mindestens 1 C-Atom, 1 - 4 N-Atomen und/oder 1 - 2 S-Atomen und/oder 1 - 2 O-Atomen als Ringglieder stehen, der gegebenenfalls wie oben (C₆-C₁₄)-Aryl mono- oder disubstituiert ist,
- n und m unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3 und 4 sein können,
- R¹³ Wasserstoff oder (C₁-C₁₂)-Alkyl, das gegebenenfalls ein- bis zweifach ungesättigt ist und das gegebenenfalls durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, (C₁-C₇)-Alkoxy, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₇)-alkylamino substituiert ist, bedeutet,
- R¹⁴ und R¹⁵ unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl, (3-Hydroxysulfonyl, 2-hydroxypropyl)amino, (2-Hydroxysulfonylethyl) amino, (2-Hydroxysulfonylpropyl)amino, (Carboxymethyl)amino, Bis(2-hydroxyethyl)amino bedeuten sowie deren physiologisch verträgliche Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Fragment mit endständiger Carboxylgruppe oder dessen reaktives Derivat mit einem entsprechenden Fragment mit freier Aminogruppe kuppelt, gegebenenfalls zum Schutz weiterer funktioneller Gruppen (eine) temporär eingeführte Schutzgruppe(n) abgespalten und die so erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ihr physiologisch verträgliches Salz überführt.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

- R¹ Wasserstoff bedeutet oder für (C₁-C₁₀)-Alkyl; Cyclopentyl; Cyclohexyl; Cyclopentyl-(C₁-C₁₀)-alkyl; Cyclohexyl-(C₁-C₁₀)-alkyl; gegebenenfalls substituiertes Phenyl-(C₁-C₈)-alkyl; 2-Pyridyl-(C₁-C₈)-alkyl; 3-Pyridyl-(C₁-C₈)-alkyl; 4-Pyridyl-(C₁-C₈)-alkyl; H₂N-(C₁-C₁₀)-Alkyl; HO-(C₁-C₁₀)-Alkyl; (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl; (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl-(C₁-C₁₀)-alkyl; (C₁-C₈)-Alkylsulfonyl; (C₁-C₈)-Alkylsulfinyl; (C₁-C₈)-Hydroxyalkylsulfonyl; (C₁-C₈)-Hydroxyalkylsulfinyl; Hydroxy-(C₁-C₁₀)-alkanoyl; (C₁-C₈)-Alkanoyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl; (C₁-C₁₁)-Alkanoyl; gegebenenfalls geschütztes Amino-(C₁-C₁₁)-alkanoyl; Di-(C₁-C₇)-alkylamino-(C₂-C₁₁)-alkanoyl; Piperidino-4-carbonyl; Morpholino-4-carbonyl; (C₃-C₉)-Cycloalkylcarbonyl; (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₂-C₁₁)-alkanoyl; 2-Pyridyl-(C₁-C₈)-alkanoyl; 3-Pyridyl-(C₁-C₈)-alkanoyl; 4-Pyridyl-(C₁-C₈)-alkanoyl; gegebenenfalls durch Halogen, (C₁-C₇)-Alkyl, (C₁-C₇)-Alkoxy oder (C₁-C₇)-Alkoxycarbonyl substituiertes Benzoyl; Pyrrolyl-2-carbonyl, Pyridyl-3-carbonyl; Benzolsulfonyl; (C₁-C₁₀)-Alkoxycarbonyl; substituiertes (C₁-C₁₀)-

- Alkoxycarbonyl; (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl steht, oder gemeinsam mit R¹⁰ ein mono- oder bicyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes Ringsystem mit 5-12 Ringgliedern, das außer Kohlenstoff noch 1 Schwefelatom enthalten kann, welches gegebenenfalls zum Sulfoxid oder Sulfon oxydiert sein kann, R² Wasserstoff, Methyl oder Ethyl ist oder zusammen mit R³ und den diese tragenden Atomen Pyrrolidin oder Piperidin bildet, die jeweils noch mit Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl anneliert sein können, R³ und R⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff;
- (C₁-C₁₀)-Alkyl, daß gegebenenfalls ein- oder zweifach ungesättigt ist und das gegebenenfalls durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, (C₁-C₇)-Alkoxy, (C₁-C₇)-Alkanoyloxy, Carboxy, (C₁-C₇)-Alkoxycarbonyl, Cl, Br, Amino, Amidino, Guanidino, Carbamoyl, (C₁-C₅)-Alkoxycarbonylamino, (C₆-C₁₅)-Aralkoxycarbonylamino und 9-Fluorenylmethoxycarbonylamino substituiert ist; (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₃)-alkyl, mono- oder bicyclisches (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₃)-Alkyl, das gegebenenfalls durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe F, Cl, Br, I, Hydroxy, (C₁-C₇)-Alkoxy, (C₁-C₇)-Alkyl, (C₁-C₇)-Alkoxycarbonyl, Amino und Trifluormethyl substituiert ist, bedeutet oder für (C₁-C₃)-Alkyl, substituiert mit dem Rest eines 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen oder 9- oder 10-gliedrigen bicyclischen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig hydrierten Heteroatomen, mit mindestens 1 C-Atom, 1 - 4 N-Atomen und/oder 1 - 2 S-Atomen und/oder 1 - 2 O-Atomen als Ringglieder, der gegebenenfalls wie in Anspruch 1 für den Arylteil beschrieben mono- oder disubstituiert ist stehen, oder zusammen mit R² bzw. R³ Ringsysteme, wie vorstehend unter R² beschrieben, bilden;
- R⁴ (C₃-C₁₂)-Alkyl; mono- bi- oder tricyclisches (C₃-C₁₈)-Cycloalkyl oder (C₃-C₁₈)-Cycloalkylmethyl, wobei der Cycloalkylteil gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist; (C₆-C₁₄)-Arylmethyl; Dithiolanyl; Dithiolanylmethyl; Dithiyl und Dithiylmethyl ist;
- R⁵ für Wasserstoff, Azido, Azido-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₁₂)-Alkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, (2-Pyridyl)-(C₁-C₄)-alkyl, (3-Pyridyl)-(C₁-C₄)-alkyl, (4-Pyridyl)-(C₁-C₄)-alkyl, Imidazol-2-yl, Imidazol-1-yl, Imidazol-4-yl, (Imidazol-2-yl)-(C₁-C₄)-alkyl, (Imidazol-1-yl)-(C₁-C₄)-alkyl, (Imidazol-4-yl)-(C₁-C₄)-alkyl, [1-(C₁-C₆)-Alkylimidazol-2-yl]-(C₁-C₄)-alkyl, (Imidazolin-2-yl)-(C₁-C₄)-alkyl, [1-(C₁-C₆)-Alkylimidazolin-2-yl]-(C₁-C₄)-alkyl steht;
- R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander Wasserstoff sind oder zusammen mit dem Boratom und den Sauerstoffatomen ein mono-, bi- oder tricyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes mono-, di-, tri- oder tetraalkyliertes oder -phenyliertes Ringsystem mit 5-18 Ringgliedern bilden, das außer dem Boratom, den Sauerstoffatomen und dem (den) Kohlenstoffatom(en) noch ein -O-Glied, ein -NR¹³-Glied oder ein -CR¹⁴R¹⁵-Glied enthalten kann;
- R³ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl ist oder zusammen mit R⁸ und den diese tragenden Atomen Pyrrolidin oder Piperidin bilden, die jeweils zusätzlich mit Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl anneliert sein können;
- R¹⁰ Wasserstoff oder Methyl ist, oder gemeinsam mit R¹ oder R⁸ und den diese tragenden Atomen ein mono- oder bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes Ringsystem mit 5-12 Ringgliedern bilden, das außer Kohlenstoff noch 1 Schwefelatom enthalten kann, welches gegebenenfalls zum Sulfoxid oder Sulfon oxidiert sein kann,
- R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff, Hydroxy, Phenyl, 2- oder 3-Thienyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 1-, 2- oder 4-Imidazolyl, 1- oder 2-Naphthyl; 2- oder 3-Benzo[b]thienyl sind;
- n und m unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3 und 4 bedeuten;
- R¹³ Wasserstoff oder (C₁-C₁₂)-Alkyl ist,
- R¹⁴ und R¹⁵ unabhängig voneinander Wasserstoff, Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl, (3-Hydroxysulfonyl, 2-hydroxypropyl)amino, (2-Hydroxysulfonylethyl)amino, (2-Hydroxysulfonylpropyl)amino, (Carboxymethyl)amino, Bis(2-hydroxyethyl)amino bedeuten.
3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß
- R¹ (C₁-C₈)-Alkylsulfonyl; (C₁-C₈)-Alkylsulfinyl; (C₁-C₈)-Hydroxyalkylsulfonyl; Hydroxy-(C₁-C₁₀)-alkanoyl; (C₁-C₈)-Alkanoyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl; (C₁-C₁₁)-Alkanoyl; Amino-(C₁-C₁₁)-alkanoyl; Di-(C₁-C₇)-alkylamino-(C₂-C₁₁)-alkanoyl; Piperidino-4-carbonyl; Morpholino-4-carbonyl; (C₃-C₉)-Cycloalkylcarbonyl; (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₂-C₁₁)-alkanoyl; 2-Pyridyl-(C₁-C₈)-alkanoyl; 3-Pyridyl-(C₁-C₈)-alkanoyl; 4-Pyridyl-(C₁-C₈)-alkanoyl; gegebenenfalls durch Halogen, (C₁-C₇)-Alkyl, (C₁-C₇)-Alkoxy oder (C₁-C₇)-Alkoxycarbonyl substituiertes Benzoyl; Pyrrolyl-2-carbonyl; Pyridyl-3-carbonyl; Benzolsulfonyl; (C₁-C₁₀)-Alkoxycarbonyl; substituiertes (C₁-C₁₀)-Alkoxycarbonyl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl bedeutet,
- R² Wasserstoff oder Methyl bedeutet, oder gemeinsam mit R³ und der diese Reste tragenden -H-CH-Gruppe ein Tetrahydroisochinolin oder Azabicyclooctan-Gerüst bildet,
- R³ und R⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl, n-Propyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, 3-Guanidinopropyl, Carbamoylmethyl, 2-Carbamoylethyl, Carboxymethyl, 2-Carboxylethyl, Mercapto-methyl, 2-(Methylthio)ethyl, (1-Mercapto,1-methyl)ethyl, Hydroxymethyl, 1-Hydroxythyl, Amino, Aminomethyl, 2-Aminoethyl, 3-Aminopropyl, 4-Aminobutyl, N,N-Dimethylamino, Cyclohexylmethyl, Imidazol-4-yl-me-

thyl, Benzyl, 2-Methylbenzyl, 3-Methylbenzyl, Indol-3-yl-methyl, 4-Hydroxybenzyl, 4-Methoxybenzyl, 3,4-Dihydroxybenzyl, 3,4-Dimethoxybenzyl, (Benzdioxolan-5-yl)methyl, 2-Thienyl, 2-Thienylmethyl, 2-(2-Thienyl)ethyl, 3-Thienyl, 3-Thienylmethyl, 2-(3-Thienyl)ethyl, 4-Chlorbenzyl, 2-(Methylsulfinyl)ethyl, 2-(Methylsulfonyl)ethyl, 2-Pyridylmethyl, 3-Pyridylmethyl, 4-Pyridylmethyl, Cyclohexyl, (1-Methyl-imidazol-4-yl)methyl, (3-Methyl-imidazol-4-yl)methyl, Phenyl, 1-Naphthylmethyl, 2-Naphthylmethyl, 2-Phenylethyl, 2-Thiazolylmethyl, 4-Thiazolylmethyl, 3-Pyrazolylmethyl, 4-Pyrimidinylmethyl, Indol-2-yl-methyl, 2-Benzo[b]-thienylmethyl, 3-Benzo[b]thienylmethyl, 2-Furylmethyl sind oder mit R² bzw. R¹⁹ Ringsysteme wie vorstehend unter R² definiert, bilden,

R⁴ (C₃-C₁₂)-Alkyl; mono- oder bicyclisches (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl oder (C₃-C₁₂)-Cycloalkylmethyl, wobei der Cycloalkylteil gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist; (C₆-C₁₀)-Arylmethyl; Dithiolanyl; Dithiolan-ylmethyl; Dithianyl und Dithianylmethyl ist,

R⁵ Wasserstoff, Azido, Azidomethyl, 2-Azidoethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₃)-alkyl, 3-(2-Pyridyl)-propyl, 3-(3-Pyridyl)-propyl, Imidazol-2-yl, Imidazol-1-yl, Imidazol-4-yl, 3-(4-Pyridyl)-propyl, (Imidazol-2-yl)-propyl, (Imidazol-1-yl)-propyl, (Imidazol-4-yl)-propyl, [1-(C₁-C₄)-Alkyl]imidazol-2-yl-propyl, (Imidazolin-2-yl)-propyl ist,

R⁶ und R⁷ wie in Anspruch 2 definiert sind,

R⁸ Wasserstoff oder Methyl bedeutet, oder zusammen mit R⁸ und der diese Reste tragenden -N-CH-Gruppe ein Tetrahydroisochinolin- oder Azabicyclooctan-Gerüst bildet,

R¹⁰ Wasserstoff bedeutet oder zusammen mit R¹ und den diese tragenden Atomen ein mono- oder bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes Ringsystem mit 5-12 Ringgliedern bildet, das außer Kohlenstoff noch 1 Schwefelatom enthält, welches besonders bevorzugt zum Sulfon oxydiert ist, oder zusammen mit R⁸ und den diese tragenden Atomen ein Thiochromansystem bildet, dessen Schwefelatom besonders bevorzugt zum Sulfon oxydiert ist,

R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff, Hydroxy, Phenyl, 2-Thienyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 1- oder 2-Imidazolyl, 1-Naphthyl, 2- oder 3-Benzo[b]thienyl sind,

n und m unabhängig voneinander 0, 1 oder 2 sind,

R¹³ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl ist,

R¹⁴ und R¹⁵ wie in Anspruch 2 definiert sind.

4. Verwendung einer nach einem der Verfahren der Ansprüche 1 bis 3 hergestellten Verbindung der Formel I als Heilmittel:

5. Verwendung einer nach einem der Verfahren der Ansprüche 1 bis 3 hergestellten Verbindung der Formel I zur Bluthochdrucktherapie und zur Behandlung der kongestiven Herzinsuffizienz.

6. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung enthaltend eine nach einem der Verfahren der Ansprüche 1 bis 3 hergestellten Verbindung der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man diese zusammen mit einem physiologisch unbedenklichen Träger und gegebenenfalls weiteren Hilfs- und Zusatzstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.